



# ATEROMA

BOLETIN OFICIAL DE LA SOLAT Y DE LA SILAT BAJO LA RESPONSABILIDAD DE LA ASOCIACION BOLIVIANA DE ATEROESCLEROSIS

Junio 2014

samcordovaroca@yahoo.com.ar • secordovaroca@gmail.com

Volumen 11 N°2

## Autoridades de la SOLAT 2013-2015

### Presidente

Dr. Alejandro Díaz Bernier Colombia

### Vicepresidente

Dr. Francisco Fonseca Brasil

### Secretario

Dr. Alejandro Yenes Chile

### Tesorera

Dra. Clara Pérez Colombia

### Coordinadora Región Sur

Dra. Rosana Gambogi Uruguay

### Coordinador Región Centro

Dr. Walter Maceda Perú

### Coordinador Región Norte

Dr. David Montalvo México

### Fiscal

Dr. Samuel Córdova-Roca Bolivia

### Director Ejecutivo

Dr. Iván Darío Sierra Colombia

### Comité Ex Presidentes

Dr. Iván Darío Sierra Ariza Colombia

Dr. Jorge E. Torres Uruguay

Dr. José Emilio Fernández-Britto Cuba

Dr. José Benigno Peñaloza Perú

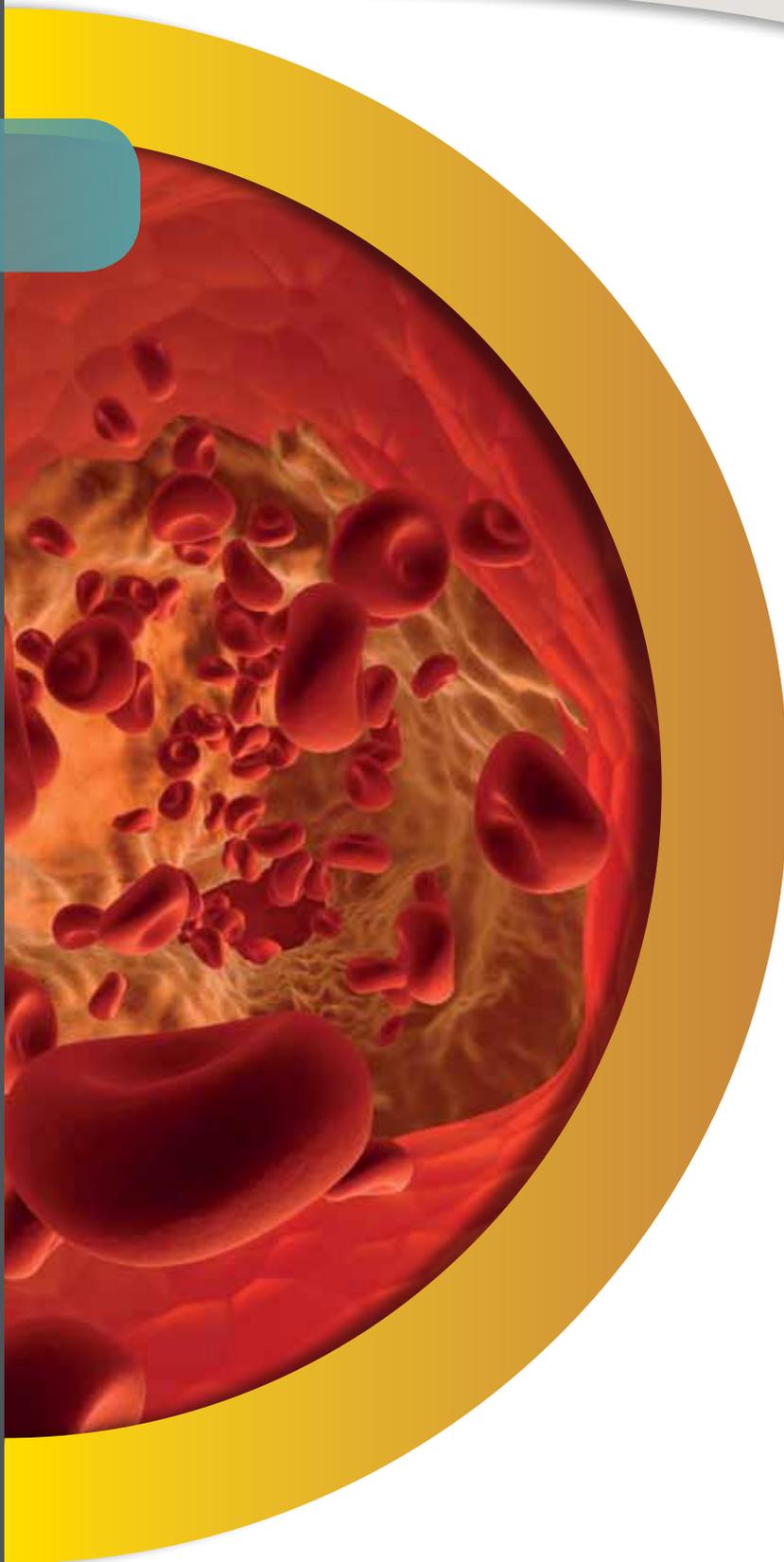
Dra. Silvia Lissman Uruguay

Dr. Manlio Blanco México

Dr. Hermes Xavier Brasil

Dr. Jorge Solano López Paraguay

Dr. Samuel Córdova Roca Bolivia





## Diabetes Mellitus una Epidemia que Afrontar

Según la OMS, la Diabetes (DM) es uno de los desafíos de salud y desarrollo más importante del siglo XXI.

Las cifras hablan por sí solas, hoy día hay alrededor de 382 millones de personas con diabetes que tienen entre 40 y 59 años y el 80% de ellos viven en los países de bajos y medianos ingresos y otros 280 millones están bajo riesgo de desarrollarla. Para el año 2030, se calculan 592 millones de personas con DM.

Cada año, más de cuatro millones de personas mueren por DM y decenas de millones más, sufren de complicaciones, como Infarto al miocardio, derrame cerebral, Insuficiencia renal, ceguera y amputaciones.

El costo de la DM ha aumentado a cifras que en el futuro van a ser incontenibles para los sistemas de salud. La pérdida de productividad laboral y por ende el descenso de los índices de crecimiento económico son algunos de los costos asociados. En el mundo los gastos sanitarios por DM se han elevado a USD 548 mil millones de dólares del gasto en salud (11% del total gastado en todo el mundo en el año 2013).

Qué pasa en nuestra región?, se calcula que en mayores de 50 años la prevalencia está cercana al 14%, esta cifra va aumentar a un 25% el 2035, a medida que nuestra población envejezca. Se estima que hay 24.1 millones de personas, el 8% de la población adulta tiene DM y para el año 2035 se espera que esta cifra aumente a casi un 60%, o sea, 38.5 millones de personas.

En el 2013, 226,370 adultos murieron debido a la DM, lo cual representa el 11.6% de todas las muertes y más de la mitad (56%) ocurrieron en personas mayores de 60 años y más en hombres que en mujeres.

El gasto en salud de la región se estima en USD 26.2 mil millones de dólares, representando el 4.8% del total mundial. Este gasto se incrementará a USD 34.8 mil millones de dólares para el año 2035. La región gasta alrededor del 13% de su presupuesto sanitario total en los adultos con DM. Según el ATLAS IDF 6° ed., Bolivia tiene una prevalencia de diabetes de 7.2%.

Dada la magnitud y el crecimiento de la DM, debemos admitir que es una enfermedad crónica, compleja que requiere de un control médico continuo, con estrategias planificadas para la reducción de múltiples factores de riesgo, asociados al mal control de la glicemia.

Para el paciente diabético un buen manejo educativo y un tratamiento farmacológico integral es decisivo para prevenir posibles complicaciones agudas y crónicas.

Está ampliamente demostrado que un buen soporte nutricional, acompañado de actividad física, más su correspondiente manejo terapéutico, mejora los eventos que pueden complicar al diabético, como los cardiovasculares, cerebrovasculares, renales y otros.

El tratamiento debe estar enfocado en el paciente y debe ser personalizado, teniendo en cuenta:

- Condición educativa-cultural.
- Condiciones socio ambientales.
- Complicaciones que tengan o se puedan presentar.
- Expectativas y calidad de vida.
- Riesgo de estabilidad y autoestima.
- Riesgo de hipoglicemia.

El desafío está, tenemos que llegar antes que la Diabetes se manifieste.

Un paso adelante es disponer una alimentación sana al alcance de todos, con mayor énfasis en los niños.

Un paso antes, es estimular la actividad física diaria, ésta debe ser apoyada y promovida en las actividades rutinarias de cada día y mediante deportes recreativos.

Un paso antes, es educar, como pilar fundamental en la prevención, control y tratamiento de la diabetes.

**Dra. María Loreto Aguirre**

Médico especialista en Medicina Interna.  
Directora de la Asociación de Diabéticos de Chile

### REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

Comparando guías de manejo del colesterol.....	3
Cómo afectan las nuevas guías de hipertensión arterial?.....	3
El efecto de la cirugía bariátrica sobre la hipertensión.....	4
Efecto de la cirugía bariátrica en pacientes con diabetes .....	4
El papel del sobrepeso y obesidad en el riesgo de enfermedad coronaria (ECC) e ictus .....	5
Denervación renal: Resultados de SYMPPLICITY HTN-3.....	6
Tres fármacos en una tableta para la hipertensión .....	7
La hipertensión nocturna predice infarto de miocardio e ictus.....	7
Deficiencia de vitamina D y la enfermedad arterial coronaria.....	7
Estatinas en pacientes con fracción de eyección preservada .....	8
Estatinas en estenosis valvular aórtica .....	8
Estatinas a dosis altas y riesgo de diabetes.....	9
Prevención de diabetes tipo 2 con Phentermina/Topiramato.....	9
Agonistas GLP-1 vs. Inhibidores DPP-4, cuál es preferible? .....	10
Diabetes y Corazón: Mayor riesgo en mujeres .....	10
Niveles de C-LDL con un anticuerpo monoclonal inhibidor PCSK9 combinado con estatinas.....	11
Metformina en infarto agudo de miocardio .....	11
Consumo de frutas y vegetales y riesgo de ictus .....	12
La FDA aprueba Epanova para hipertrigliceridemia severa	12
Grasa epicárdica y riesgo cardiovascular.....	13
Sedentarismo y relación con resistencia a la insulina e inflamación .....	13

### RESUMENES I(Santiago - Chile)

Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus .....	14
Que no indicar en un paciente diabético .....	14
Tratamiento de la diabetes tipo 2 según las guías ALAD ....	16

### ARTÍCULOS ORIGINALES

Obeso metabólicamente saludable ¿tratar o no?.....	17
Vio luz el ATP IV ¿Qué hacemos ahora? .....	21
Nuestra Actividad.....	23

### CONSEJO EDITORIAL ATEROMA

Dr. Samuel Córdova Roca (Director)  
Dr. Eduardo Aranda Torrelio  
Dra. Karina Chavarria  
Dr. Rubén Peredo

## « Comparando guías de manejo del colesterol »»

Kavousi M; Leening MJG; Nanchen D; Greenland P; Graham IM; Ewout W. y cols. **Comparison of Application of the ACC /AHA Guidelines, Adult Treatment Panel III Guidelines, and European Society of Cardiology Guidelines for Cardiovascular Disease Prevention in a European Cohort.** *JAMA*. doi:10.1001/jama.2014.2632 Published online March 29, 2014. *JAMA* 2014; 311(14): 1416-23.

El año 2013 el American College of Cardiology y la American Heart Association (ACC / AHA) introdujeron un modelo de predicción y se bajó el umbral para el tratamiento con estatinas a un riesgo de enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ASCVD) de 7,5% a 10 años. Las implicaciones del umbral y el modelo de la nueva directriz no se han abordado para poblaciones fuera de Estados Unidos ni se han comparado con las guías anteriores.

El objetivo fue determinar las consecuencias en toda la población de las guías ACC / AHA, las del Adult Treatment Panel III (ATP-III) y de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) utilizando una cohorte de individuos holandeses de 55 años o mayores de esa edad.

Se incluyeron 4.854 participantes del Estudio Rotterdam reclutados en 1997-2001. Se calcularon los riesgos de 10 años para los eventos "duros" ASCVD (incluyendo enfermedad coronaria y accidente cerebrovascular mortal y no mortal) (ACC / AHA), eventos cardiovasculares duros (infarto de miocardio fatal y no fatal, muerte por enfermedad coronaria) (ATP-III), y la mortalidad por ECV aterosclerótica (ESC)

Los eventos fueron evaluados hasta el 1º de enero de 2012. Por norma, se calcularon las proporciones de personas para las que se recomendaría estatinas y la calibración y la discriminación de los modelos de riesgo.

La edad media fue de 65,5 años (DE: 5,2). Las estatinas podrían ser recomendadas para 96.4% (IC 95%, 95.4 % -97.1%, n = 1,825) de los hombres y 65.8% (IC 95%, 63.8 - 67.7%, n = 1,523) de las mujeres por parte de la ACC / AHA, el 52.0% (IC 95%, 49.8% - 54.3%; n = 985) de los hombres

y el 35.5% (IC 95%, 33.5% -37.5%, n = 821) de las mujeres por parte de la ATP -III, y el 66.1% (IC 95%, 64.0% -68.3%, n = 1253) de los hombres y el 39.1 % (IC 95%, 37.1 % -41% 2, . n = 906) de las mujeres por guías de la ESC. Con el modelo de ACC / AHA, el promedio del riesgo predicho vs incidencia acumulada observada de eventos ASCVD duros fue del 21.5% (IC 95%, 20.9% -22.1%) vs 12.7% (IC 95%, 11.1% -14.5%) de los hombres (192 eventos) y 11.6% (IC 95%, 11.2% -12.0%) frente al 7.9% (IC 95%, 6.7% -9.2%) para las mujeres (151 eventos). Sobrevaloración similar ocurrió con el modelo ATP -III (98 eventos en los hombres y 62 eventos en las mujeres) y el modelo de ESC (50 eventos en los hombres y 37 eventos en las mujeres). El estadístico C fue de 0.67 (IC del 95%, 0.63-0.71) en los hombres y 0.68 (95% CI, 0.64 hasta 0.73) en las mujeres para ASCVD duro (ACC / AHA), 0.67 (IC 95%, 0.62-0.72) en hombres y de 0.69 (IC 95%, 0.63-0.75) en mujeres para las enfermedades del corazón duro (ATP -III), y 0.76 (IC 95%, 0.70-0.82) en los hombres y 0.77 (IC del 95%, 0.7 1-0.83) de mujeres para la mortalidad por ECV (ESC).

En esta población europea de mayores de 55 o más años, la proporción de personas que pueden optar a las estatinas difieren sustancialmente entre las guías. La guía ACC / AHA recomienda estatinas para casi todos los hombres y dos tercios de las mujeres, las proporciones son superiores a aquellas de la guía ATP-III o ESC. Los tres modelos de riesgo proveen mala calibración y moderada a buena discriminación. La mejora de las predicciones de riesgo y la fijación de límites en la población son adecuadas y necesarias para facilitar una mejor toma de decisiones clínicas.

## « Cómo afectan las nuevas guías de hipertensión arterial? »»

Navar-Boggan AM, Pencina MJ, Williams K, Sniderman AD, Peterson ED. **Proportion of US Adults Potentially Affected by the 2014 Hypertension Guideline.** *JAMA*. doi:10.1001/jama.2014.2531 Published online March 29, 2014. *JAMA* 2014; 311(14): 1424-9.

La nueva guía (2014) de la presión arterial (PA) publicada por los miembros de los grupos designados para el Joint National Committee 8 (JNC 8) propone objetivos menos restrictivos de la PA para los adultos de 60 años o mayores y para las personas con diabetes y enfermedad renal crónica

El objetivo del estudio era estimar la proporción de adultos en Estados Unidos que puedan verse afectados por los cambios recientes en las recomendaciones para el manejo de la hipertensión.

En una encuesta transversal representativa a nivel nacional, utilizaron datos de la National Health and Nutrition Examination Survey entre 2005 y 2010 (n = 16, 372) y evaluaron las recomendaciones de control y tratamiento de la hipertensión en los adultos estadounidenses. Se analizó la proporción de adultos estimados para

cumplir los objetivos de la PA según las guías JNC 8 y bajo la anterior directriz JNC 7.

La proporción de adultos jóvenes (18-59 años) con el tratamiento elegible de hipertensión bajo la directriz JNC 7 era 20.3% (IC 95%, 19.1% -21.4%) y disminuyó a 19.2% (IC 95%, 18.1% -20.4%), bajo la guía 2014. Disminuciones más grandes fueron observadas en los adultos mayores (60 años), pasando de 68.9% (IC 95%, 66.9% -70.8% ) en el JNC 7 a 61.2% (IC 95%, 59.3% -63.0%) en el marco del JNC 8. La proporción de adultos con hipertensión tratamiento-elegible que alcanzó los objetivos de PA aumentó ligeramente para los adultos más jóvenes, desde el 41.2% (IC 95%, 38.1% y 44.3%) en el JNC 7 a 47.5% (IC 95%, 4 4.4% -50.6%), bajo la directriz 2014, y de forma más sustancial para los adultos mayores, desde 40.0% (IC 95%, 37.8%

-42.3%) bajo JNC 7 a 65.8 % (IC del 95%, 63 .7 % - 67.9%), bajo las guías 2014. En general, 1.6 % (IC 95%, 1.3 % -1.9 %) 1.6 % de los adultos entre 18 a 59 años y el 27.6 % (IC 95 %, 25.9% -29.3%) de los adultos de 60 años o mayores estaban recibiendo medicación para bajar la PA y el cumplimiento más estricto a blancos JNC 7. Estos pacientes pueden ser elegibles para tratamiento menos estricto o ninguna terapia con las guías JNC8.

En conclusión comparando con las guías JNC 7, la directriz JNC 8 se asoció con una reducción en la proporción de adultos estadounidenses recomendados para el tratamiento de hipertensión y un aumento sustancial en la proporción de adultos que se considera han alcanzado la meta de PA, sobre todo en los adultos mayores

## « El efecto de la cirugía bariátrica sobre la hipertensión »»

Wilhelm S, Young J, Kale-Pradhan PB. **The Effect of Bariatric Surgery on Hypertension: A Meta-analysis** *Ann Pharmacother* 2014;48(6): 674-82.

La obesidad es una epidemia creciente que lleva a problemas de salud pública en todo el mundo. La cirugía bariátrica es una opción para pacientes con un índice de masa corporal (IMC) > 40 kg / m<sup>2</sup> o IMC > 35 kg / m<sup>2</sup>, con graves condiciones de comorbilidad. Este meta-análisis examina el efecto de la cirugía bariátrica sobre la mejora o la resolución de la hipertensión.

Dos investigadores independientes realizaron una búsqueda bibliográfica en PubMed (1990-2013) y las bases de datos Cochrane, utilizando los términos de la cirugía bariátrica y la hipertensión para identificar los estudios adecuados en adultos humanos publicados en inglés. Se inclu-

yeron los estudios que informaron el número de pacientes con hipertensión antes de someterse a cualquier procedimiento de cirugía bariátrica y si la hipertensión mejora o se resuelve después de la cirugía. Se extrajo el número de pacientes con hipertensión y sus tasas de respuesta y analizados utilizando RevMan 5.2.5.

En total 31 estudios prospectivos y 26 retrospectivos cumplieron todos los criterios. Los tipos de cirugía bariátrica realizada incluyeron: Roux-en-Y, la banda gástrica, banda gástrica ajustable por laparoscopia, la banda gástrica vertical, manga gástrica, duodenal y la derivación biliopancreática. El tiempo de seguimiento

después de la cirugía varió desde 1 semana hasta 7 años. De los 57 estudios, 32 informaron mejoría de la hipertensión en 32, 628 de 51, 241 pacientes (odds ratio [OR] = 13.24; IC del 95% = 7.73, 22.68;  $P < 0,00001$ ); 46 estudios informaron la resolución de la hipertensión en 24, 902 de 49, 844 pacientes (OR = 1.70, IC 95% = 1.13, 2.58;  $P = 0,01$ ). Utilizaron un modelo de efectos aleatorios debido a que la heterogeneidad entre los estudios fue alta ( $I^2 = 97%$ ).

Los autores concluyen que los resultados de este meta-análisis indican que los pacientes que se someten a la cirugía bariátrica experimentan mejoría y resolución de su hipertensión.

## « Efecto de la cirugía bariátrica en pacientes con diabetes »»

Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Brethauer SA, Navaneethan SD, y col. for the STAMPEDE Investigators **Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes — 3-Year Outcomes** March 31, 2014 DOI: 10.1056/NEJMoa 1401329. *N Eng J Med* 2014; 370:2002-13.



En ensayos aleatorios a corto plazo (duración de 1 a 2 años), la cirugía bariátrica ha sido asociada con una mejoría en la diabetes mellitus (DM) tipo 2.

Se evaluaron los resultados después de 3 años de la aleatorización de 150 pacientes obesos con DM tipo 2 no controlada para recibir ya sea solo la terapia intensiva médica o ésta además de bypass gástrico Roux-en-Y o gastrectomía en manga. El punto final primario fue un nivel de hemoglobina glicosilada de 6,0% o menos.

La media ( $\pm$  DE) de edad de los pacientes al inicio del estudio fue de  $48 \pm 8$  años, el 68% eran mujeres, el nivel de hemoglobina glicosilada basal media fue de  $9.3 \pm 1.5$  %, y el índice basal media de masa corporal fue de  $36.0 \pm 3.5$ . Un total de 91% de los pacientes completaron los 36

meses de seguimiento. A los 3 años, el criterio para el punto final primario fue alcanzado por el 5% de los pacientes en el grupo de tratamiento médico, en comparación con el 38% de los del grupo de bypass gástrico ( $P < 0,001$ ) y 24% de los del grupo de la manga - gástrica ( $P = 0.01$ ). El uso de medicamentos reductores de la glucosa, incluyendo la insulina, fue menor en los grupos quirúrgicos que en el grupo de tratamiento médico. Los pacientes de los grupos quirúrgicos tuvieron mayores reducciones porcentuales promedio en peso desde el basal, con reducciones del  $24.5 \pm 9.1\%$  en el grupo de bypass gástrico y  $21.1 \pm 8.9\%$  en el grupo de la manga gástrica, en comparación con una reducción de  $4.2 \pm 8.3\%$  en el grupo de tratamiento médico ( $p < 0.001$  para ambas comparaciones). Medi-

das de calidad de vida fueron significativamente mejores en los dos grupos quirúrgicos que en el grupo de tratamiento médico. No hubo mayores complicaciones quirúrgicas tardías.

En conclusión, entre los pacientes obesos con DM tipo 2 no controlada, tres años de tratamiento médico intensivo más cirugía bariátrica resultó en un control glucémico significativamente más ventajoso que con solo el tratamiento médico. Los análisis de los puntos finales secundarios, incluyendo el peso corporal, el uso de medicamentos reductores de la glucosa, y la calidad de vida, también mostraron resultados favorables a los 3 años en los grupos quirúrgicos, en comparación con el grupo que recibió el tratamiento médico exclusivo.

¿Alguna vez **imaginó, soñó y esperó** algo más?

**NABILA**<sup>®</sup>  
Algo más que un  
 $\beta$ -Bloqueante



## « El papel del sobrepeso y obesidad en el riesgo de enfermedad coronaria (ECC) e ictus »

The Global Burden of Metabolic Risk Factors for Chronic Diseases Collaboration (BMI Mediated Effects)\*  
**Metabolic mediators of the effects of body-mass index, overweight, and obesity on coronary heart disease and stroke: a pooled analysis of 97 prospective cohorts with 1·8 million participants** *The Lancet* 2014; 383: 970-983

El Índice de masa corporal (IMC) y la diabetes (DM) han aumentado en todo el mundo, mientras que el promedio global de presión arterial (PA) y colesterol (CT) han disminuido o permanecido sin cambios en los últimos tres decenios. Los autores cuantificaron los efectos del IMC sobre la enfermedad coronaria y accidentes cerebrovasculares que están mediadas a través de la PA, el CT y la glucosa, y en cuanto es independiente de estos factores.

Se agruparon los datos de 97 estudios prospectivos de cohortes que incluyeron colectivamente a 1,8 millones de participantes entre 1948 y 2005, y que incluía 57,161 enfermedades coronarias y 31,093 accidentes cerebrovasculares. Para cada cohorte se excluyó a los participantes que tenían menos de 18 años, un IMC menor que 20 kg/m<sup>2</sup>, o con antecedentes de enfermedad coronaria o ictus. Se estimó la razón de riesgo (HR) del IMC en la enfermedad coronaria (ECC) e ictus con y sin ajuste para todas las posibles combinaciones de la PA, el CT y la glucosa.

La HR para cada 5 kg/m<sup>2</sup> mayor de IMC fue de 1.27 (95% CI: 1.23-1.31) para la ECC y el 1.18 (1.14-1.22) para el accidente cerebrovascular después de ajustar por factores de confusión. El ajuste adicional para los



tres factores de riesgo metabólico redujo la HR a 1.15 (1.12-1.18) para la ECC y el 1.04 (1.01-1.08) para el ictus, lo que sugiere que el 46% (95% CI 42-50) del exceso de riesgo de IMC para ECC y el 76% (65-91) para el ictus está mediado por estos factores. La PA era el mediador más importante, representando el 31% (28-35) del exceso de riesgo para la ECC y el 65% (56-75) para el accidente cerebrovascular. El exceso de riesgos porcentuales inducidos por estos tres mediadores no difirieron significativamente entre cohortes asiáticas y occidentales (América del Norte, Europa occidental, Australia y Nueva Zelanda). Tanto el sobrepeso (IMC  $\geq 25$  y  $< 30$  kg/m<sup>2</sup>) y obesidad (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) se asociaron con un riesgo significativamente mayor de ECC e ictus, en comparación con el peso normal (IMC  $\geq 20$  y  $< 25$  kg/m<sup>2</sup>), con un 50% (44-58) del exceso de riesgo de sobrepeso y el 44% (41-48) del exceso de riesgo de la obesidad para la ECC mediada por los tres mediadores seleccionados. Los porcentajes para el ictus fue del 98% (69-155) para el sobrepeso y el 69% (64-77) para la obesidad.

En conclusión las intervenciones que reducen la PA alta, el CT y la glucemia podrían abordar aproximadamente la mitad del aumento de riesgo de ECC y tres cuartas partes de exceso de riesgo de ictus asociado con un alto IMC. Es necesario mantener un peso corporal óptimo para beneficio total.



Una opción diferente  
 en hipertensión arterial

**ILTUX**®

Olmesartán

ProteXión

bien entendida



El ARA-II más eficaz,  
ahora potenciado



**ILTUXAM®**  
Olmesartán y amlodipina

PRESENTACIONES:

- ILTUXAM® 20 mg / 5 mg
- ILTUXAM® 40 mg / 5 mg
- ILTUXAM® 40 mg / 10 mg

Protección  
Combinación  
para sus pacientes

en  
**1** solo comprimido

## Denervación renal: Resultados de SYMPPLICITY HTN-3

Bhatt DL., Kandzari DE, O'Neill WW, D'Agostino R, Flack JM, Katzen BT, y col. for the SYMPPLICITY HTN-3 Investigators\* A Controlled Trial of Renal Denervation for Resistant Hypertension. *N Engl J Med* 2014; 370:1393-401



Estudios previos no ciegos han sugerido que la denervación de la arteria renal con catéter reduce la presión arterial en pacientes con hipertensión resistente.

Diseñaron un estudio prospectivo y aleatorizado, ciego y controlado con un procedimiento simulado en pacientes con hipertensión resistente severa. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a someterse a denervación renal o un procedimiento simulado. Antes de la aleatorización, los pacientes estaban con tratamiento antihipertensivo estable que implicaba dosis máximas toleradas de al menos tres fármacos, incluyendo un diurético. El criterio de valoración principal de la eficacia fue el cambio en la presión arterial sistólica (PAS) a los 6 meses; el criterio secundario fue el cambio en la PAS media ambulatoria de 24 horas. El objetivo primario de seguridad fue un combinado de muerte, enfermedad renal en etapa terminal, eventos embólicos con daño de órgano terminal, complicaciones renovasculares o una crisis hipertensiva en un mes o nueva estenosis de la arteria renal de más de 70 % a los 6 meses.

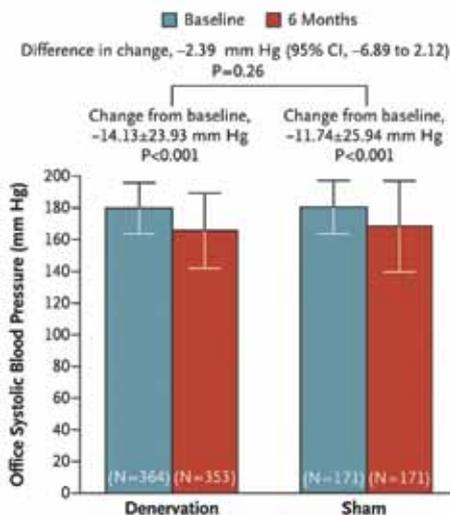
Se aleatorizaron 535 pacientes.

La media (± DE) del cambio en la PAS a los 6 meses fue de  $-14.13 \pm 23.93$  mm Hg en el grupo de la denervación y de  $-11.74 \pm 25.94$  mm Hg en el grupo de procedimiento simulado ( $P < 0.001$  para ambas comparaciones del cambio desde el inicio), con una diferencia de  $-2.39$  mm Hg (IC del 95% de  $-6.89$  a  $2.12$ ,  $p = 0.26$  para la superioridad, con un margen de 5 mm de Hg).

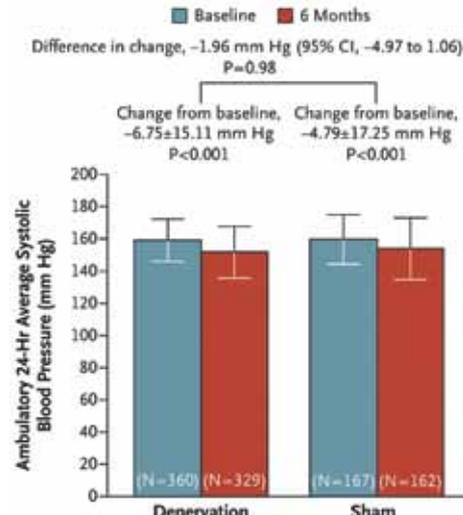
El cambio en la PAS media ambulatoria de 24 horas fue  $-6.75 \pm 15.11$  mm Hg en el grupo de denervación y  $-4.79 \pm 17.25$  mm Hg en el grupo de procedimiento simulado, con una diferencia de  $-1.96$  mmHg (IC del 95 % de  $-4.97$  a  $1.06$ ;  $P = 0.98$  para la superioridad, con un margen de 2 mm de Hg). No hubo diferencias significativas en la seguridad entre los dos grupos.

En conclusión, los resultados de este estudio no muestran una reducción significativa de la PAS a los 6 meses en pacientes con hipertensión resistente tras denervación de la arteria renal en comparación con un grupo control de procedimiento simulado.

Objetivo primario de eficacia



Objetivo secundario de eficacia



## Tres fármacos en una tableta para la hipertensión

Volpe M, de la Sierra A, Ammentorp B, Laeis P. **Open-Label Study Assessing the Long-term Efficacy and Safety of Triple Olmesartan/Amlodipine/ Hydrochlorothiazide Combination Therapy for Hypertension** *Adv Ther* 2014;31(5) :561-74.

Para reducir el riesgo cardiovascular asociado a la hipertensión, la mayoría de los pacientes requieren por lo menos dos medicamentos para controlar su presión arterial (PA), y muchos requieren tres o más.

Un estudio de extensión abierta de 10 semanas doble ciego evaluó la eficacia a largo plazo y la seguridad del tratamiento de combinación triple de olmesartan / amlodipino / hidroclorotiazida (OLM / AML / HCTZ) en 2,509 pacientes con hipertensión de grado 2-3. Después de 8 semanas de tratamiento simple ciego de OLM /AML / HCTZ- 20/5/12.5 mg-, los pacientes con meta de PA [sentados sistólica / diastólica (PAS / PAD) <140/90 mmHg, o <130/80 mmHg para los pacientes con diabetes o enfermedad cardiovascular o renal crónica] ingresaron en tratamiento abierto de 36 semanas. Durante el tratamiento abierto, los pacientes recibieron OLM /AML / HCTZ 20/5/12.5, 40/5/12.5, 40/5/25, 40/10/25 mg 40/10/12.5 con titulación arriba o abajo dependiendo de la necesidad para alcanzar las metas de presión arterial.

Durante el tratamiento abierto, los niveles medios de PAS / PAD se mantuvieron dentro de los rangos de 120-140 y 75-85 mmHg, respectivamente. Al final del estudio, se observaron reducciones significativas desde el inicio de cada grupo para PAS (37-43 mmHg) y la PAD (22-27 mmHg), y el 78.1% de los pacientes en total alcanzaron la meta de PA. Análisis categórico de los pacientes por PAS basal (150-159, 160-169, 170-179, 180-189, 190 a <200 mmHg) se correlacionaron con cambios en PAS. Los pacientes en el nivel basal más bajo (150-159 mmHg) mostraron una reducción de 34.3 mmHg, y los de la categoría más alta (190 a <200 mmHg) una disminución de 59.4 mmHg. Al inicio del estudio, el 90.8% de los pacientes eran grado 2 o 3 de hipertensión, pero al final del estudio el 91.9% tenían PA normal / normal-alta. La incidencia de eventos adversos fue similar en todos los grupos de tratamiento.

En conclusión, en los pacientes con hipertensión grado 2-3, el tratamiento a largo plazo con la triple combinación OLM / AML / HCTZ fue bien tolerada y eficaz. Se logró un alto nivel de control de la PA y una reducción sustancial en el nivel de severidad de la hipertensión.

## La hipertensión nocturna predice infarto de miocardio e ictus

Roush G for the ABC-H Investigators, Fagard R, Salles G, Pierdomenico S, Reboldi G, Verdecchia P y col. **Prognostic impact of clinic, daytime, and nighttime systolic blood pressure in 9 cohorts of 13,843 patients with hypertension: systematic review and meta-analysis** *J Am Soc Hypertens* 2014; 8(4S): e59.

El criterio de que la presión arterial sistólica diurna ambulatoria (PASD) predice eventos cardiovasculares (ECV) independientes de la PAS nocturna (PASN) y de la PAS clínica (PASC) está poco claro.

El análisis incluyó nueve cohortes (N = 13,843) de Europa, Brasil y Japón que hayan recibido MAPA de 24 h. Los pacientes fueron seguidos por un mínimo de un año, y las medidas de PASC se realizaron en todos. Como medida por los coeficientes de variación, la dispersión de PASN superó a PASD en 21.7%. Para un aumento de 10 mmHg en PASN, PASD y PASC, cada medida predijo ECV cuando se consideran individualmente: HR (intervalos de confianza del 95%) = 1.25 (1.22 a 1.29), 1.20 (1.15 a 1.26) y 1.11 (1.06 a 0.116), respectivamente. Sin embargo, tras el ajuste simultáneo de las tres PAS, los HR fueron de 1.26 (0.120 a 0.131), 1.01 (0.94-1.08) y 1.00 (0.95-1.05), respectivamente. Para las 6 cohortes con la más alta calidad, los HR fueron de 1.27 (1.20 a 1.34), 1.01 (0.91-1.11) y 1.00 (0.97 a 1.04), respectivamente. Los patrones fueron similares cuando la enfermedad coronaria y el accidente cerebrovascular se consideraron por separado. Por cada 10 mmHg de incremento en la PASN, el riesgo de ECV aumentó en 25%.

En conclusión, en este meta-análisis de los pacientes hipertensos (el mayor estudio de su tipo), la PASN tiene mayor dispersión que la PASD e independientemente predice eventos cardiovasculares, mientras que ni PASD ni PASC lo hacen.



## Deficiencia de vitamina D y la enfermedad arterial coronaria

Kunadian V, Ford GA, Bawamia B, Qiu W, Manson JAE, **Review Article Vitamin D deficiency and coronary artery disease: A review of the evidence** *Am Heart J*, 2014; 167: 283-291

Si los suplementos de vitamina D serán beneficiosos en los pacientes con enfermedad de la arteria coronaria, incluyendo personas mayores de riesgo alto con síndrome coronario agudo, es desconocido y objeto de nuevas investigaciones.

- La enfermedad coronaria sigue siendo la causa principal de muerte en los países desarrollados a pesar del progreso significativo en la prevención primaria y en las estrategias de tratamiento.
- Los pacientes mayores están particularmente en riesgo alto de malos resultados siguiendo a un síndrome coronario agudo y alteración de los nutrientes, incluidos los niveles bajos de vitamina D.
- Los efectos extraóseos de la vitamina D, en particular, su papel en el mantenimiento de la salud cardiovascular están recibiendo cada vez más atención.
- Los estudios longitudinales han demostrado un aumento de la morbimortalidad cardiovascular asociada con la deficiencia de vitamina D.
- Los niveles bajos de vitamina D se han relacionado con la inflamación, mayor "score" de calcio de arterias coronarias, alteración de la función endotelial e incremento de la rigidez vascular.
- Sin embargo, hasta el momento, pocos ensayos controlados aleatorizados han investigado los beneficios potenciales de los suplementos de vitamina D en la prevención de eventos cardiovasculares, y la mayoría de los ensayos disponibles han probado dosis bajas de suplementos en poblaciones de riesgo relativamente bajo.



## Estatinas en pacientes con fracción de eyección preservada

Liu G, Zheng X-X, Xu Y-L, Ru J, Hui R-T, Huang X-H. **Meta-analysis of the effect of statins on mortality in patients with preserved ejection fraction** *Am J Cardiol* 2014; 114: 1198-1204

**R**ecientes estudios observacionales de la asociación entre el uso de estatinas y el riesgo de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y fracción de eyección preservada (ICFEP) han mostrado resultados mixtos. El objetivo del presente estudio fue revisar sistemáticamente todos los ensayos observacionales publicados que evalúan el efecto de las estatinas sobre el riesgo de mortalidad en la ICFEP. Este meta-análisis apoya la hipótesis de que la terapia con estatinas puede estar asociada con la mejora de las tasas de supervivencia en pacientes con ICFEP. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorios para confirmar la eficacia de las estatinas en ICFEP.

Realizaron búsqueda bibliográfica en las bases de datos PubMed y EMBASE hasta diciembre de 2013. Estimaron el riesgo relativo (RR) combinado y los intervalos de confianza del 95% (IC), se calcularon utilizando el modelo de efectos aleatorios. Se realizaron los análisis de



subgrupos, pruebas de sensibilidad, y también metanálisis acumulativo. Un total de 11 estudios elegibles con 17,985 pacientes con ICFEP fueron incluidos en el análisis.

El uso de estatinas se asoció con un riesgo 40% menor de mortalidad (RR 0.60, IC del 95%:

0.49 a 0.74;  $p < 0.001$ ). La estratificación de los estudios realizados para factores de confusión controlados o no controlados afectaron la estimación final (factor de confusión controlado RR 0.63, IC del 95%: 0.51 a 0.77;  $p < 0.001$  y factor de confusión no controlado RR 0.49, IC del 95%: 0.24 a 1.01,  $p = 0.053$ ). Además, el análisis de sensibilidad confirmó la estabilidad de los resultados. El meta-análisis acumulativo mostró una tendencia evidente a la reducción de las tasas de mortalidad en los usuarios de estatinas desde el 2005 a 2013.

En conclusión, el meta-análisis apoya la hipótesis de que el tratamiento con estatinas puede estar relacionado con la mejora de las tasas de supervivencia en pacientes con ICFEP. Sin embargo, se necesitan ensayos controlados aleatorizados para confirmar la eficacia de las estatinas en ICFEP.

## Estatinas en estenosis valvular aórtica

Arsenault BJ, Boekholdt SM, Mora S, DeMicco DA, Bao W, Tardif J-C. **Impact of High-Dose Atorvastatin Therapy and Clinical Risk Factors on Incident Aortic Valve Stenosis in Patients With Cardiovascular Disease (from TNT, IDEAL, and SPARCL)**. *Am J Cardiol* 2014; 113: 1378-82.

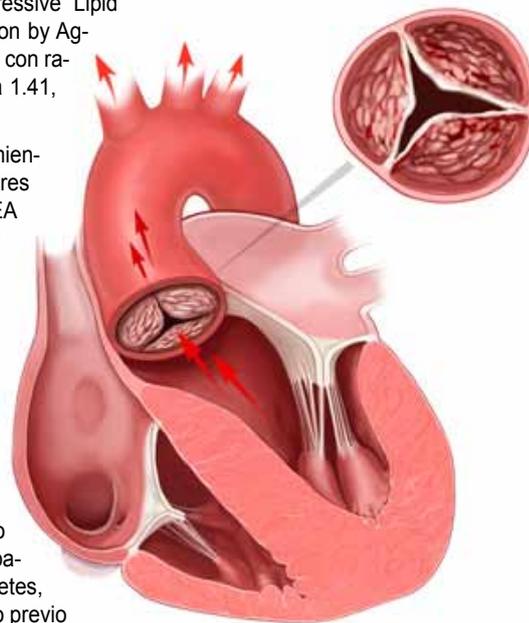
**L**os ensayos clínicos no han proporcionado evidencia de un papel de la terapia con estatinas en la reducción de la severidad de la estenosis de la válvula aórtica (EA) en pacientes con EA documentada. Sin embargo, si la terapia con estatinas podría prevenir la aparición de EA es desconocida.

Los objetivos del estudio fueron (1) comparar las tasas de incidencia de EA en los pacientes tratados con dosis alta versus dosis habitual de estatinas o placebo y (2) identificar los factores de riesgo clínicos asociados con el desarrollo de la EA. Realizaron un análisis post hoc de 23,508 participantes de 3 grandes estudios clínicos multicéntricos aleatorizados y ciego con atorvastatina: *Treating to New Targets*, *the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*, and *the Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*. La principal medida de resultado fue la incidencia de EA clínica durante un seguimiento medio de 4.9 años (82 casos). Entre los pacientes que desarrollaron EA, 39 (47.6 %) fueron tratados con atorvastatina 80 mg y 43 (52.4 %) fueron tratados con estatinas a dosis más baja (10 mg

de atorvastatina en *Treating to New Targets*, simvastatina 20-40 mg en *Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering*, o placebo en *Stroke Prevention by Aggressive Reduction in Cholesterol Levels*, con razón de riesgo [HR] 0.91, 95% [CI] 0.59 a 1.41,  $p = 0.67$ ).

En análisis multivariable forzando tratamiento, sexo y raza en el modelo, los factores que se asociaron significativamente con EA fueron: edad (HR 2.17, IC del 95%: 1.61 a 2.93;  $p < 0.0001$  por cada incremento de 1-SD), la diabetes (HR 1.67, 95 IC%: 1.00 a 2.80,  $p = 0.05$ ), el uso de antagonistas de la vitamina K (HR 3.25, IC del 95%: 02.06 a 05.16,  $p < 0.0001$ ), y el uso de estatinas previo (HR 2.65, IC del 95%: 1.54 a 4.60,  $p = 0.0008$ ).

En conclusión, la asignación al azar a dosis alta versus la terapia a dosis habitual con estatinas o placebo no tuvo impacto en la incidencia de la EA en los pacientes sin EA conocida. La edad, la diabetes, los antagonistas de la vitamina K, y el uso previo de estatinas fueron predictores significativos de incidencia de EA en estos pacientes con riesgo alto.



Más beneficios, más razones...

**Lipififen**<sup>®</sup>  
ATORVASTATINA 10-20 mg

...para mantener el equilibrio

## Estatinas a dosis altas y riesgo de diabetes

Dormuth CR, Filion KB, Paterson JM, James MT, Teare GF, Raymond CB, et al for the Canadian Network for Observational Drug Effect Studies (CNODES) Investigators. **Higher potency statins and the risk of new diabetes: multicentre, observational study of administrative databases.** *BMJ* 2014; 348: g3244

Es un estudio para evaluar el aumento incremental de diabetes (DM) de nueva aparición por estatinas de mayor potencia en comparación con las estatinas de menor potencia cuando se utilizan para la prevención secundaria.

Se basó en ocho estudios poblacionales y un meta-análisis de seis provincias canadienses y dos bases de datos internacionales del Reino Unido y EE.UU. Participaron 136, 966 pacientes de  $\geq 40$  años de edad recién tratados con estatinas entre el 1 de enero de 1997 y 31 de marzo 2011.

Dentro de cada cohorte de pacientes recién prescritos con estatinas después de la hospitalización por un evento cardiovascular mayor o un procedimiento, realizaron análisis para comparar la incidencia de la DM en los usuarios de estatinas de potencia mayor

con la de los usuarios de estatinas de menor potencia. Los resultados evaluados fueron hospitalización por DM de reciente comienzo o prescripción de insulina o algún antidiabético oral.

En los resultados en los primeros dos años de uso regular de estatinas, se observó un aumento significativo en el riesgo de DM de nueva aparición con estatinas de mayor potencia en comparación con los agentes de menor potencia (RR 1.15, 95% CI 1.5 a 1.26). El aumento del riesgo parece ser mayor en los primeros cuatro meses de uso (RR 1.26, 95% CI 1.07 a 1.47).

Los autores concluyen que el uso de estatinas de potencia mayor se asocia con un aumento moderado en el riesgo de DM de nueva aparición en comparación con las estatinas con potencia menor en los pacientes tratados para prevención secundaria de

enfermedad cardiovascular. Los médicos deben tener presente estos riesgos cuando prescriben estatinas de potencia mayor en pacientes con prevención secundaria.



## Prevención de diabetes tipo 2 con Phentermina/Topiramato

Garvey WT, Ryan DH, Henry R, Bohannon NJV, Toplak H, Schwierts M, y col. **Prevention of Type 2 Diabetes in Subjects With Prediabetes and Metabolic Syndrome Treated With Phentermine and Topiramate Extended Release.** *Diabetes Care.* 2014;37(4):912-21.

Es un estudio para evaluar por más de 108 semanas, el efecto del tratamiento con fentermina y topiramato de liberación extendida (PHEN / TPM ER) sobre la progresión a diabetes tipo 2 (DM) y / o enfermedad cardiometabólica en sujetos con prediabetes y / o síndrome metabólico (SM) al inicio del estudio.

Subanálisis de un estudio fase 3, controlado con placebo, aleatorizado, doble ciego de sujetos con sobrepeso / obesidad (IMC  $\geq 27$  a  $\leq 45$  kg/m<sup>2</sup>) con dos o más comorbilidades. Los sujetos fueron asignados al azar a placebo, PHEN 7.5 mg / TPM ER 46 mg (7.5/46), ó a PHEN 15 mg / TPM ER 92 mg (15/92), además de las modificaciones de estilo de vida para 108 semanas. Se analizó la pérdida de peso porcentual, la tasa de incidencia anual de la progresión a DM, y cambios en la glucemia, se evaluaron los parámetros lipídicos, presión arterial y circunferencia de la cintura.

Al inicio del estudio, 475 participantes cumplieron con los criterios para prediabetes y / o SM. Después de 108 semanas, los sujetos

con prediabetes y / o SM en los grupos placebo, 7.5/46, y 15/92 experimentaron la pérdida media de peso de 2.5, 10.9 y 12.1 %, respectivamente (ITT-MI, p <0,0001 frente a placebo), asociado con reducciones del 70.5 y del 78.7 % en la tasa de incidencia anual de DM en los que recibieron 7.5/46 y 15/92, respectivamente (ITT, P <0,05), en comparación con placebo. La capacidad de PHEN / TPM ER para prevenir la DM está relacionada con el grado de pérdida de peso y fue acompañado de mejoría significativa en los parámetros cardiometabólicos. PHEN / TPM ER fue bien tolerada por este subgrupo en más de 2 años.

En conclusión, la asociación PHEN / TPM ER más modificaciones del estilo de vida produce pérdida de peso significativa y reduce de manera importante la progresión a DM en pacientes con sobrepeso / obesos con prediabetes y / o SM, acompañado de mejoría en múltiples factores de riesgo de enfermedad cardiometabólica.

  
**COLMIBE**<sup>®</sup>  
 atorvastatina + ezetimibe

**SINERGIA TERAPÉUTICA**  
 MAYOR EFICACIA CON MENOS EFECTOS ADVERSOS

¿Alguna vez

**imaginó** algo más,

**soñó** algo más,

**esperó** algo más...



**NABILA**<sup>®</sup>  
nebivolol 2,5/5/10 mg

Algo más que un  
**β-Bloqueante**

**1 UNA Toma Diaria**

## Agonistas GLP-1 vs. Inhibidores DPP-4, cuál es preferible?

Brunton S. GLP-1 Receptor Agonists vs. DPP-4 Inhibitors for Type 2 Diabetes. Is One Approach More Successful or Preferable Than the Other? *Int J Clin Pract.* 2014; 68(5):557-67.

**E**n pacientes con diabetes tipo 2 (DM), las terapias basadas en incretinas mejoran el control glucémico con una baja incidencia de hipoglucemia y sin aumento de peso, con ventajas sobre otras terapias tradicionales. Los Inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se administran por vía oral y proporcionan un aumento fisiológico de los niveles del péptido-1 similar al glucagón (GLP-1), mientras que los agonistas del receptor de GLP-1 (GLP-1ras) son inyectables y proporcionan niveles farmacológicos de GLP-1RA. Esta revisión tiene como objetivo distinguir entre los GLP-1ras y los inhibidores de la DPP-4, y discutir cuando puede cada uno ser favorecido en la práctica clínica.

En una revisión en MEDLINE, limitada a ensayos clínicos en humanos y usando criterios de búsqueda de los GLP-1RA "o" inhibidor DPP-4, se identificaron siete estudios cabeza a cabeza y un análisis post hoc relevante (GLP-1RA contra el inhibidor DPP-4

sitagliptina). En los ensayos clínicos de cabeza a cabeza, los GLP-1ras proporcionan un mayor control de la glucemia, de pérdida de peso y la satisfacción total del tratamiento contra el inhibidor DPP-4 sitagliptina. Las náuseas transitorias fueron más frecuentes con los GLP-1ras y se debe abordar a través de la educación del paciente y un enfoque de dosificación gradual. Algoritmos de tratamiento actuales recomiendan el uso de terapia basada en incretina después que la metformina haya fracasado, pero las guías locales pueden restringir su uso.

En conclusión, los GLP-1ras proporcionan un control glucémico superior y pérdida de peso frente a los inhibidores de la DPP-4 en pacientes con DM. Los inhibidores de la DPP-4 pueden a veces ser preferidos a un análogo de los GLP-1RA si el peso no es una preocupación, la administración oral es un hecho deseable o cuando un análogo de GLP-1RA no puede ser tolerado.

## Diabetes y Corazón: Mayor riesgo en mujeres

Peters SAE, Huxley RR, Woodward M. Diabetes as risk factor for incident coronary heart disease in women compared with men: a systematic review and meta-analysis of 64 cohorts including 858,507 individuals and 28,203 coronary events *Diabetologia* 2014 doi:10.1016/S0140-6736(14)60040-4.



Se incluyeron los datos de 64 estudios de cohorte, tomando a 858,507 personas y 28,203 eventos cardiovasculares incidentes. El RR para ECC incidente asociado con la diabetes en comparación con los sin diabetes fue 2.82 (IC del 95% 2.35,

**U**n análisis combinado anterior sugiere que las mujeres con diabetes tienen un riesgo sustancialmente incrementado de enfermedad coronaria (ECC) fatal en comparación con los hombres afectados. Otras conclusiones de varios estudios más grandes y contemporáneos ya han sido publicadas en las asociaciones propias de cada sexo entre la diabetes y la ECC. Realizaron una revisión sistemática actualizada con meta-análisis para proporcionar la información más fiable de cualquier diferencia de sexo en el efecto de la diabetes sobre el riesgo subsecuente de ECC.

3.38) en las mujeres y 2.16 (IC del 95% 1.82, 2.56) en hombres. El RRR-múltiple ajustado para ECC incidente fue 44% mayor en las mujeres con diabetes que en los hombres con diabetes (RRR 1.44 [IC del 95%: 1.27, 1.63]) sin heterogeneidad significativa entre los estudios ( $I^2 = 20\%$ ).

En conclusión, las mujeres con diabetes tienen más de un 40% de mayor riesgo de ECC incidental en comparación con los hombres con diabetes. Disparidades entre sexos en la farmacoterapia es poco probable para explicar el mayor exceso de riesgo en las mujeres.

## Niveles de C-LDL con un anticuerpo monoclonal inhibidor PCSK9 combinado con estatinas

Robinson J, Nedergaard BS, Rogers WJ, Fialkow J, Neutel JM, Ramstad D y col. **LAPLACE-2: combining PCSK9 monoclonal antibody inhibition and statins to assess LDL-C.** Program and abstracts of the American College of Cardiology Scientific Session; March 29-31, 2014; Washington, DC. Presentation 402-10.

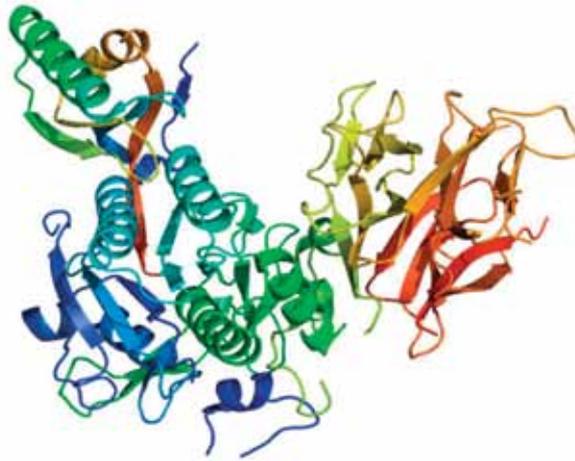
**L**APLACE-2 es un estudio patrocinado por la corporación Amgen para evaluar el fármaco en investigación evolocumab. El evolocumab es un anticuerpo monoclonal en la nueva clase de los inhibidores PCSK9. El propósito del estudio LAPLACE-2 fue observar la eficacia y seguridad de la adición de evolocumab a la terapia moderada o de alta intensidad con estatinas y compararla con ezetimiba.

Se trata de un ensayo grande fase 3, con más de 1,800 participantes que fueron asignados al azar para recibir atorvastatina 80 mg o rosuvastatina 40 mg para el tratamiento de alta intensidad o atorvastatina 10 mg, rosuvastatina 5 mg o simvastatina 40 mg para terapia de intensidad moderada con estatinas.

El hallazgo principal fue que la dosis de estatina no importaba. Hubo una reducción adicional del 65% en el C-LDL cuando el evolocumab fue añadido a la terapia con estatinas de

moderada o alta intensidad, en comparación con un 20% - 25% de reducción en el C-LDL cuando se añadía ezetimiba a la terapia moderada o de alta intensidad con estatinas.

Otro hecho interesante es que ambos grupos lograron un nivel de C-LDL bastante similar: 35 a 40 mg / dL en el grupo de alta intensidad en comparación con 35 a 45 mg / dL en el grupo de intensidad moderada, logando por primera vez, niveles muy bajos de C-LDL. Esta eficacia en bajar los niveles de LDL se acompañara de reducción de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular? básicamente es el modelo para el diseño del ensayo FOURIER que está probando si el evolocumab reducirá los ataques cardiacos e ictus en los pacientes tratados óptimamente con estatinas.



## Metformina en infarto agudo de miocardio

Lexis CPH. **Estudio GIPS-III: Metformina en infarto agudo de miocardio** (Resumen de trabajo presentado en el ACC 14 Washington, DC. March 31, 2014)

**E**l tratamiento con metformina se relacionó con mejores resultados luego de un infarto agudo de miocardio (IAM) en pacientes con diabetes. Ensayos animales demostraron asociación entre el tratamiento con metformina y preservación de la función ventricular.

Pregunta a responder: ¿Podrá el tratamiento con metformina preservar la función sistólica ventricular izquierda en pacientes no diabéticos que presentan IAM y que se someten a angioplastia coronaria?

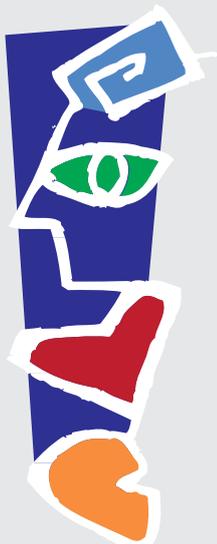
Fue un estudio randomizado, doble ciego, controlado con placebo; N=380. Metformina 500 o placebo 2 veces al día durante 4 meses. Se realizaron

pruebas estándar de laboratorio y RM cardíaca a los 4 meses

Punto final primario: mejoría de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) a los 4 meses de la aleatorización.

Resultados: Metformina 53.1% (51.6-54.6) vs placebo 54.8% (53.5-56.1), p=0.10.

En conclusión, el tratamiento con metformina no se asoció a mejoría significativa de la FEVI en comparación con placebo luego de 4 meses en pacientes sin diabetes que se realizaron angioplastia coronaria por IAM.



**ILTUX<sup>®</sup>HCT**  
Olmesartán/HCT

**ProteXión bien entendida**

## Consumo de frutas y vegetales y riesgo de ictus

Hu D, Huang J, Wang Y, Zhang D, Qu Y. **Fruits and Vegetables Consumption and Risk of Stroke: A Meta-Analysis of Prospective Cohort Studies.** *Stroke* 2014; may 8 (Epub ahead of print) DOI: 10.1161/STROKEAHA.114.004836.



datos de EMBASE (1974 hasta enero de 2014) y PubMed desde 1947 hasta enero de 2014. Los criterios de inclusión fueron un diseño de cohorte prospectivo, exposición de interés tomando frutas o verduras, el resultado de interés fue ictus, y un riesgo relativo proporcionado. Todos los riesgos relativos específicos del estudio (RR) se agruparon mediante un modo de efectos aleatorios.

Se incluyeron en este meta-análisis un total de 20 estudios de cohorte prospectivos. Estos estudios comprendían 16,981 accidentes cerebrovasculares entre los 760,629 participantes. El RR multivariable de ictus de la más alta en comparación con la categoría más baja del consumo total de vegetales y frutas fue de 0,79 (95% [CI]: 0,75 a 0,84), y el efecto fue de 0,77 (95% CI, 0,71 hasta 0,84) para

el consumo de frutas y 0,86 (95 % CI, 0,79 a 0,93) para el consumo de verduras. El análisis de subgrupo y meta-regresión mostraron que la asociación inversa de consumo total de frutas y verduras con el riesgo de accidente cerebrovascular fue consistente en el análisis de subgrupos. Las frutas cítricas, manzanas/peras y las verduras de hoja pueden contribuir a la protección. La relación dosis- respuesta lineal mostró que el riesgo de accidente cerebrovascular se redujo en un 32% (0,68 [95% CI, 0,56 a 0,82]) y 11% (0,89 [95% CI, 0,81 hasta 0,98]) por cada 200 gramos por día de incremento en el consumo de frutas (p para la no linealidad = 0,77) y el consumo de las verduras (p para la no linealidad = 0,62), respectivamente.

Los investigadores concluyeron que el consumo de frutas y verduras se asocia inversamente con el riesgo de accidente cerebrovascular.

**E**l aumento de la ingesta de frutas y verduras se asocia con un menor riesgo de accidente cerebrovascular?

Este fue un meta-análisis de los estudios identificados mediante una búsqueda en base de

## La FDA aprueba Epanova para hipertrigliceridemia severa



La FDA ha aprobado el uso de Epanova, además de la dieta, para la reducción de los triglicéridos en los adultos con hipertrigliceridemia grave. Epanova (ácidos omega-3-carboxílico, AstraZeneca) es el primer omega-3 en forma de ácidos grasos libres que es aprobado por la FDA, de acuerdo con un comunicado de prensa de la compañía. Ha sido aprobado a una dosis oral de 2 g o 4 g, por día vía, con o sin comida.

La aprobación sigue a resultados del ensayo EVOLVE (Epanova for Lowering Very High triglycerides) fase 3, que evaluó la eficacia del tratamiento para la reducción de los triglicéridos y otros parámetros de lípidos en pacientes con hipertrigliceridemia.

El efecto de Epanova sobre la morbimortalidad CV, así como el riesgo de pancreatitis, es actualmente desconocido. La compañía continuará evaluando el efecto de Epanova en resultados CV en pacientes con dislipidemia mixta y riesgo elevado de enfermedad cardiovascular a través del estudio STRENGTH, (STatin Residual risk reduction with EpaNova in hiGh cardiovascular risk patients with Hypertriglyceridemia), en el que los participantes reciben el tratamiento en combinación con estatinas.

AstraZeneca también tiene la intención de desarrollar una combinación Epanova / estatina a dosis fija y buscará la aprobación para la hipertrigliceridemia en otros mercados

### PERLAS PRÁCTICAS:

- El primer omega-3 disponible en forma de ácidos grasos libres.
- Epanova se utiliza para tratar niveles altos de triglicéridos en pacientes con severa hipertrigliceridemia ( $\geq 500$  mg/dL).
- Dos grandes ensayos de fase III han demostrado una mayor biodisponibilidad de Epanova, y que produce niveles plasmáticos notablemente más altos de ácido eicosapentaenoico (EPA) y ácido docosahexaenoico (DHA), que finalmente resultan en riesgos cardiovasculares más bajos para los pacientes.
- Se debe tener cuidado hasta que se publique la información en una revista médica.

**SINERGIA TERAPÉUTICA**

MAYOR EFICACIA CON MENOS  
EFECTOS ADVERSOS

  
**COLMIBE**<sup>®</sup>  
atorvastatina + ezetimibe

## Grasa epicárdica y riesgo cardiovascular

Fernández-Muñoz MJ, Basurto-Acevedo L, Córdova-Pérez N, Vázquez-Martínez AL, Tepach-Gutiérrez N, Vega-García S, y col. **La grasa epicárdica se relaciona con la visceral, el síndrome metabólico y la resistencia a la insulina en mujeres menopáusicas** *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67:436-41. DOI: 10.1016/j.recesp.2013.10.013

El tejido adiposo epicárdico se ha asociado con diversos índices de adiposidad y resistencia a insulina. La medición de este tejido por ecocardiografía se considera una herramienta útil y accesible para valorar factores de riesgo cardiometabólico; no obstante, aún no existen suficientes estudios en mujeres posmenopáusicas, que es una etapa en la que se presenta un incremento del riesgo cardiovascular (CV). El objetivo del estudio fue analizar la relación entre las mediciones del tejido adiposo epicárdico y tejido adiposo visceral, perímetro de cintura, índice de masa corporal (IMC) y resistencia a insulina en mujeres posmenopáusicas.

Fue un estudio transversal comparativo en 34 mujeres posmenopáusicas con y sin síndrome metabólico a las que se realizó ecocardiograma transtorácico y análisis de composición corporal.

Encontraron una asociación positiva de las medidas de grasa epicárdica con el tejido adiposo visceral, el IMC y el perímetro de cintura; en el surco aortoventricular derecho, las correlaciones fueron  $r = 0.505$  ( $p < 0.003$ ),  $r = 0.545$  ( $p < 0.001$ ) y  $r = 0.515$  ( $p < 0.003$ ) respectivamente. También se observó que las mujeres posmenopáusicas con síndrome metabólico presentaban aumento del tejido adiposo epicárdico en comparación con las que no tienen el síndrome ( $544.2 \pm 122.9$  frente a  $363.6 \pm 162.3$  mm<sup>2</sup>;  $p = 0,03$ ).

Concluyeron que el tejido adiposo epicárdico medido por ecocardiografía se asocia con el tejido adiposo abdominal y corporal en las mujeres posmenopáusicas. Las posmenopáusicas con síndrome metabólico presentan mayor cantidad de grasa epicárdica. La medición del tejido adiposo epicárdico por ecocardiografía puede ser un método de utilidad para evaluar el riesgo CV en la posmenopausia

## Sedentarismo y relación con resistencia a la insulina e inflamación

León-Latre M, Moreno-Franco B, Andrés-Esteban EM, Ledesma M, Laclaustra M, Alcalde V, y col, en representación de los investigadores del Aragon Workers' Health Study **Sedentarismo y su relación con el perfil de riesgo cardiovascular, la resistencia a la insulina y la inflamación.** *Rev Esp Cardiol.* 2014; 67(6):449-455

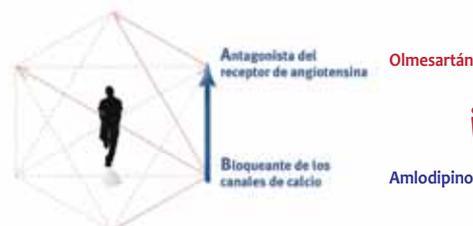
Analizar la asociación entre tiempo sentado y biomarcadores de resistencia a la insulina e inflamación en una población de trabajadores varones.

Realizaron un estudio transversal sobre 929 voluntarios, pertenecientes a la cohorte del Aragon Workers' Health Study. Obtuvieron datos sociodemográficos, antropométricos, farmacológicos y bioquímicos: lípidicos —colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta y baja densidad, triglicéridos, apolipoproteínas A1 y B100 y lipoproteína (a)—, glucídicos —glucosa, glucohemoglobina, homeostasis model assessment of insulin resistance, insulina y cociente triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad— e inflamatorios —proteína C reactiva y leucocitos—. El tiempo sentado y la actividad física realizada se obtuvieron mediante cuestionarios. Realizaron un análisis de prevalencias y medianas según terciles de sedentarismo y multivariable (regresión lineal bruta y ajustada) con los biomarcadores de inflamación y de resistencia a la insulina.

Los trabajadores más sedentarios presentan unas medianas de índice de masa corporal, perímetro de cintura y presión arterial sistólica mayores, con una tendencia significativa de aumento en cada tercil, peor perfil lipídico, valores más elevados de proteína C reactiva, homeostasis model assessment of insulin resistance, cociente triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad e insulina. En el modelo de regresión lineal bruta y ajustada, encontramos una asociación significativa de estas últimas variables con el tiempo de posición de sentado medido en horas ( $b = 0,07$  [log proteína C reactiva];  $b = 0,05$  [log homeostasis model assessment of insulin resistance];  $b = 0,23$  [triglicéridos/colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad], y  $b = 0,44$  [insulina]) que no se modifican tras ajustar por los equivalentes metabólicos-h/semana.

Concluyeron que los trabajadores más sedentarios presentaron parámetros inflamatorios y de resistencia a la insulina más altos de manera independiente de la actividad física realizada.

**ILTUXAM**<sup>®</sup>  
Olmesartán y amlodipino



**ILTUXAM**<sup>®</sup>  
Olmesartán y amlodipino

En Hipertensión Arterial hay una  
**NUEVA COMBINACIÓN**

Protección  
Combinación  
para sus pacientes



# Resúmenes de temas presentados en las XIII Clínicas Internacionales en Diabetes. Asociación de Diabéticos de Chile- ADICH. (7 y 8 de abril de 2014, Santiago de Chile)



## Hipertensión Arterial y Diabetes Mellitus

Dr. Samuel Córdova-Roca

Jefe servicio Medicina I-Cardiología, Hospital de Clínicas, La Paz, Bolivia. Past Presidente SOLAT

El número de pacientes con diabetes: FID 2013-2014 (20 a 79 años), actualmente es de 380 millones, cerca de un 46 % sin diagnóstico. Es un problema enorme y creciente, se espera que el 2025 la cifra de diabéticos alcance 592 millones (55% sin diagnóstico). La prevalencia en Latinoamérica es del 7 al 14 % y el 75 % de los diabéticos muere de enfermedad coronaria.

La prevalencia de la hipertensión está en continuo aumento, actualmente en Latinoamérica está entre 22 al 40%. En la población general la prevalencia de hipertensión es alrededor de 30 al 45% con un fuerte incremento con la edad. En el estudio GOLD la prevalencia de HA entre 1,000 diabéticos fue de 78%.

Para un mismo valor de presión arterial sistólica (PAS) la diabetes duplica el riesgo de mortalidad CV frente a la población no diabética (MRFIT). El incremento de la PAS aumenta las complicaciones micro y macrovasculares de la diabetes. Las complicaciones diabéticas atribuibles a la hipertensión arterial (HAS) van del 35 al 75% desde amputación, retinopatía hasta AVC respectivamente. El riesgo de eventos CV está incrementado en la DM 2, siendo este igual al

de personas con infarto de miocardio y sin DM.

Independientemente de las clasificaciones de la PA en adultos (JNC7, SEC-SEH, JNC8) es importante determinar si el paciente es dippers o no dippers, recordando que estos últimos tienen una incidencia de ictus de cerca del 24%.

Otro concepto importante es el de hipertensión enmascarada; se estima que entre el 10 y el 50% de la población padece esta patología, entidad que cada vez es más común en hombres fumadores y con sobrepeso y asociada a riesgo aumentado de diabetes e hipertensión sostenida.

Es necesario estratificar el riesgo vascular para establecer el pronóstico y los beneficios de bajar la PA. De acuerdo al JNC-7: en el algoritmo de tratamiento se recomienda iniciar con diuréticos tiazídicos. También consideran los IECA, ARAII, BB, o BCC solos o en combinación. La terapia combinada en pacientes de riesgo alto para alcanzar la meta de PA y considerar los beneficios del tratamiento dual o triple. En la terapia de la hipertensión arterial en el diabético se recomienda iniciar con un IECA o un ARA II. Un meta-análisis publicado en el BMJ muestra los efectos renoprotectores y la superioridad de la utilización de IECA en pacientes con DM, y que

los ARA II no tienen un mejor efecto en comparación con los IECA.

Cuál es la meta de PA y terapia inicial en enfermedad renal o diabetes para reducir el riesgo cardiovascular? Durante muchos años se mantuvo una meta de <130/80 mmHg; actualmente se discuten otros valores.

Después de un largo tiempo de espera se publicó el JNC8 con una serie de recomendaciones que discutiremos en la presentación. Se analizan las nuevas guías en manejo de HAS y la selección de drogas cuando sólo hay hipertensión o está asociada a otras situaciones. Hay evidencia conflictiva si los pacientes con DM se benefician con blancos más bajos.

En conclusión, la prevalencia de la DM y de la HAS está en constante aumento. La DM es un poderoso factor de riesgo de micro y macroangiopatía, especialmente en las mujeres. La cuarta parte de los pacientes coronarios son diabéticos y el 75 % de estos muere de complicaciones cardiovasculares. La prevalencia de la HAS está por encima de 75% en los pacientes con diabetes. La meta actual de PA en el diabético es de <140/90-80 mmHg., siendo el fármaco de elección en la terapia inicial un IECA o un ARA II.



## Que no indicar en un paciente diabético

Dra. María Soledad Barroso

Especialista en Medicina Interna. Delegada ALAD-Chile

La diabetes (DM) se ha transformado en un grave problema de salud pública por el aumento exponencial de la prevalencia a nivel mundial. Nuestra región no está ajena a esta situación con prevalencia en muchos de nuestros países superiores a los valores globales.

Los pacientes con DM tipo 2 dada la gran cantidad de patologías asociadas que presentan, consultan múltiples especialistas entre ellos al diabetólogo, cardiólogo, urólogo, nutriólogo, neurólogo, y psiquiatra por decir algunos, lo que finalmente genera una polifarmacia.

Muchas veces nos olvidamos de hacer una adecuada anamnesis farmacológica con lo cual se acrecienta el problema al recetar a veces el mismo fármaco dos o más veces con distinto nombre comercial.

Un sinnúmero de agentes farmacológicos de uso habitual en la práctica médica afectan la glicemia y la intención de esta revisión es analizar algunos de los medicamentos más utilizados en consulta ambulatoria y que pudieran alterar el perfil metabólico al ser utilizados en pacientes diabéticos.

### CORTICOIDES

La utilización de glucocorticoides es común en la práctica médica para el control de enfermedades inflamatorias crónicas como artritis reumatoide, arteritis de la temporal, cuadros respiratorios como asma y EPOC, y enfermedades dermatológicas entre otras muchas condiciones.

La hiperglucemia inducida por corticoides se manifiesta como un deterioro del control glicémico en un paciente ya diagnosticado o bien precipitando una DM no conocida. Incluso su uso intraarticular puede determinar hiperglicemia en pacientes diabéticos.

La frecuencia de aparición es muy variable y depende de factores del tratamiento como dosis y tipo de corticoides y del paciente tales como edad y situación previa de tolerancia a la glucosa.

Los corticosteroides producen en los pacientes con DM importante alteración metabólica con elevación principalmente de la glicemia posprandial y escasa afectación de la glicemia basal. Dos de los mecanismos involucrados serían un aumento de la producción hepática de glucosa y un incremento de la resistencia a la insulina.

Es importante tener en cuenta que el uso de corticoides por periodos largos podría desencadenar incluso una cetoacidosis diabética por lo que es importante tener un control riguroso de estos pacientes con auto monitoreo y si el tratamiento se prolonga debe valorarse la insulinización transitoria del paciente.

El objetivo general del tratamiento es conseguir glicemias adecuadas reduciendo las fluctuaciones de la misma durante el día fundamentalmente controlando la dieta y evitando la hiperglicemia posprandial. En los usuarios de sulfonilureas se recomienda cambiar a secretagogos de mediana vida corta como la repaglinida para mejor control de la glicemia posprandial.

**BETABLOQUEADORES**

La hipertensión arterial (HTA) es una condición que se asocia frecuentemente a DM afectando entre 20-60% de los diabéticos dependiendo de etnia, edad y obesidad, por lo que es importante elegir cuidadosamente el o los fármacos hipotensores con el objetivo de mantener las cifras de PA dentro de rangos y evitar alteraciones del perfil glicémico.

Los betabloqueadores de primera generación (propranolol) y de segunda generación (atenolol) han sido ampliamente utilizados y forman parte del arsenal terapéutico disponible en centros de atención primaria, se asocian a alteraciones del perfil lipídico y glicémico determinando tanto hipoglicemia como hiperglicemia pudiendo exacerbar o precipitar una DM, además de asociarse a efectos metabólicos negativos a nivel del perfil lipídico. Podrían generar hipoglicemia empeorando un episodio o bien retardando el tiempo de recuperación de ésta por tres mecanismos: inhibición de la producción hepática de glucosa, disminución de la contra-regulación adrenérgica y reducción de la gluconeólisis.

Los betabloqueantes no selectivos de tercera generación tienen la propiedad adicional de producir vasodilatación y han demostrado reciente-

mente un efecto neutral en parámetros de lípidos y no promueven resistencia a insulina, dentro de este grupo de fármacos se encuentran: el carvedilol, labetalol y nebivolol que serían fármacos de elección en pacientes diabéticos con miocardiopatía isquémica y congestiva.

**DIURÉTICOS TIACÍDICOS**

La efectividad del uso de diuréticos tiacídicos está avalada por más de 40 años de experiencia y estudios clínicos. Sin embargo la relación entre el uso de estos fármacos y alteraciones del perfil glicémico también ha sido ampliamente discutida.

Los estudios realizados no demuestran una acción directa de las tiacidas sobre la glicemia pero sí está demostrada una relación inversa entre los niveles plasmáticos de potasio y la glicemia. Es bien conocido el efecto de la hiperkalemia de estimular la secreción de insulina y esta a su vez induce la entrada celular de potasio, esto explicaría que la disminución de los niveles plasmáticos de potasio pudiera alterar la secreción de insulina y por lo tanto aumentar los niveles plasmáticos de glucosa. Figura 1

Aunque hay una relación entre secreción de insulina y niveles de potasio demostrado en estudios donde la privación en la dieta de este electrólito determina disminución de los niveles de insulina, podría haber algún otro mecanismo asociado. Se ha estudiado la relación de otros mecanismos potenciales como la hipomagnesemia.

Entre el 40-60% de los pacientes con hipokalemia presentan hipomagnesemia y una causa frecuente es el uso de diuréticos que determina pérdida de ambos electrólitos. La hipokalemia inducida por hipomagnesemia se caracteriza por ser refractaria al tratamiento con suplementos de potasio y sólo podrá ser corregida con el manejo de la deficiencia de magnesio.

Se recomienda en pacientes con DM usuarios de diuréticos tiacídicos monitorizar los niveles plasmáticos de potasio y magnesio, utilizar asociaciones de diuréticos que retienen potasio (triamterene, amilorida), utilizar suplementos de potasio y magnesio cuando corresponda, usar combinaciones con antagonistas de los receptores de aldosterona (espironolactona) y monitorizar la glicemia en los pacientes diabéticos y en aquellos con factores de riesgo como obesidad y disglucemia previa.

**DROGAS ANTIPSICÓTICAS**

Los pacientes con trastornos psiquiátricos en tratamiento con drogas antipsicóticas de segunda generación o atípicos (olanzapina,

clozapina) tienen dos veces más prevalencia de DM tipo 2, dislipidemia, hipertensión y obesidad. Además es conocido que estos pacientes presentan una mayor mortalidad cardiovascular lo que determina una expectativa de vida en décadas menor que la población general.

Este tipo de drogas han ampliado su espectro de tratamiento incluso a desórdenes como ansiedad e insomnio lo que ha hecho que podamos ver cada vez más pacientes utilizándolas. Sin embargo la asociación con aumento dramático de peso, DM incluyendo descompensaciones agudas y cetoacidosis diabética y desarrollo de alteraciones del perfil lipídico (disminución de HDL y aumento de LDL y TG) han puesto una voz de alarma para su utilización en pacientes diabéticos y aquellos predispuestos a DM.

Los mecanismos que determinan la hiperglicemia son poco claros pero estarían asociados a desarrollo de insulinoresistencia por efecto a nivel de transportadores de glucosa, disminución de la secreción de insulina, bloqueo de receptores de serotonina involucrados con la regulación de la ingesta además de alteración de los niveles de leptina todo lo cual genera obesidad. Los pacientes en tratamiento con estos fármacos presentan niveles de insulinemia en ayunas y posprandiales elevados.

El riesgo de los pacientes tratados con risperidona y quetiapina es poco claro y los estudios realizados demuestran resultados disímiles.

Se recomienda antes de iniciar tratamiento considerar los riesgos metabólicos, consignando antecedentes familiares y/o personales de DM, dislipidemia, obesidad, enfermedad cardiovascular e HTA para detectar a los pacientes de riesgo. En cada control constatar IMC, PA y control frecuente de perfil lipídico y glicemia.

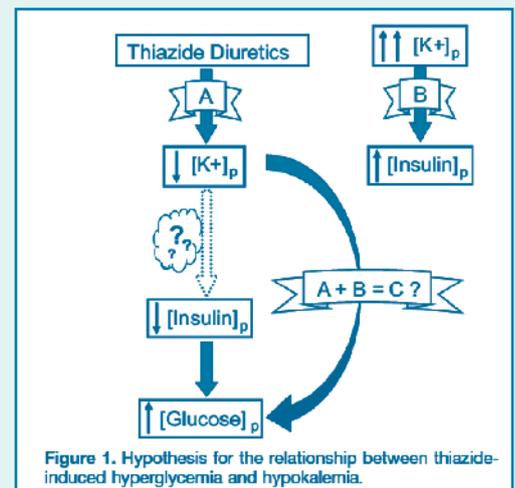


Figure 1. Hypothesis for the relationship between thiazide-induced hyperglycemia and hypokalemia.

¿Alguna vez imaginó, soñó y esperó algo más?

**NABILA**  
Algo más que un β-Bloqueante





## Tratamiento de la diabetes tipo 2 según las guías ALAD

Prof. Dr. Ivan Dario Sierra Ariza  
Presidente Pasado de la ALAD (2010-2013)

Si se cuenta con un programa estructurado, intensivo y validado para lograr cambios efectivos del estilo de vida a corto plazo, se podría aplazar la monoterapia hasta la siguiente medición de la A1c (máximo a los tres meses), iniciándola sólo en aquellos pacientes que no logran alcanzar la meta en ese momento o la pierden posteriormente.

Se debe iniciar tratamiento farmacológico con metformina al momento del diagnóstico, simultáneamente con el inicio de las modificaciones en el estilo de vida si el paciente está estable, si el paciente está inestable se debe iniciar insulino-terapia. La metformina se debe administrar en dosis ascendentes partiendo de 500 mg/día hasta llegar a 2000 mg/día; con el fin de mejorar la tolerancia al medicamento, sobre todo los efectos adversos gastrointestinales. La metformina de liberación extendida (XR) puede mejorar la tolerancia gastrointestinal.

En caso de que la metformina no se pueda tolerar o esté contraindicada, se puede iniciar el manejo con otro antidiabético oral (ADO). Un inhibidor de dipeptidil peptidasa 4 (iDPP-4) es la mejor alternativa porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia.

La dosis de los iDPP-4 debe ajustarse cuando la tasa de filtración glomerular es  $< 50$  mL/min, con excepción de la linagliptina que se elimina por vía biliar.

Los agonistas de GLP-1 son una opción para reemplazar a metformina. Tienen una eficacia superior a los ADOs y producen pérdida moderada de peso. Tienen el costo más elevado y un número considerable de pacientes presentan náuseas y vómitos que pueden ceder con el tiempo. La dosis debe escalar progresivamente para mejorar la tolerancia.

Aunque no existe evidencia suficiente para saber si existe una asociación independiente entre el uso de medicamentos que actúan por vía de las incretinas y el riesgo de desarrollar pancreatitis; se recomienda no utilizar inhibidores de DPP-4 o agonistas del receptor de GLP-1 en pacientes con antecedentes de pancreatitis.

En pacientes con falla renal las meglitinidas son una opción para reemplazar a la metformina. Su efecto hipoglucemiante es similar al de las sulfonilúreas y puede también llevar a hipoglucemia con la misma frecuencia, a pesar de tener una acción más corta.

Las tiazolidinedionas son una opción para reemplazar a la metformina (actualmente en varios países solo está disponible la pioglitazona, en algunos aún hay rosiglitazona). Reducen la glucemia con mayor lentitud y aumentan el peso por incremento predominantemente subcutáneo de la grasa corporal. Además pueden producir edema periférico y fracturas distales en mujeres, por lo que se deben emplear con cuidado.

Cuando la tasa de filtración glomerular está entre 30 y 45 mL/min, se puede utilizar la metformina en dosis media (hasta 1000 mg/día) y se debe valorar periódicamente la función renal.

Las sulfonilúreas son una opción para reemplazar a la metformina. Aunque poseen el efecto hipoglucemiante más rápido, pueden producir hipoglucemia e incrementar el peso. No se recomienda su uso en monoterapia.

La acarbosa es una opción para reemplazar a la metformina. Su efectividad para reducir la glucemia es clínicamente inferior en monoterapia. Por su mecanismo de acción suelen producir flatulencia que puede llevar a intolerancia. Son una opción para llevar a la meta al paciente que ya se encuentra cerca de ella.

La metformina se debe suspender cuando se presente un estado agudo de hipoxia, cuando se administra un medio de contraste o cuando se requiera una cirugía mayor. La metformina no debe utilizarse en pacientes alcohólicos, con insuficiencia hepática o con una tasa de filtración glomerular  $< 30$  mL/min.

Ningún iDPP-4 debe usarse en falla hepática severa. En pacientes con falla renal no se debe usar glibenclámid. No se deben emplear tiazolidinedionas en pacientes con falla cardíaca.

### ¿Cuándo y cómo se debe iniciar un tratamiento combinado con antidiabéticos orales en un paciente con DM2?

La meta de A1c debe alcanzarse en los primeros 3 a 6 meses de tratamiento y mantenerse en forma permanente para evitar las complicaciones crónicas de la diabetes.

Cuando la A1c inicial está al menos un punto porcentual por encima de la meta, es probable que ésta no se pueda alcanzar con monoterapia y se debe considerar la posibilidad de iniciar el manejo con una terapia combinada de ADOs. Si la meta de A1c establecida para el paciente es menor a 7%, ésta posibilidad debe considerarse cuando la A1c inicial está por encima de 8%.

La combinación de metformina con cualquiera de los otros ADOs es igualmente efectiva para bajar la A1c hasta 2 puntos porcentuales, pero es preferible la combinación de metformina con iDPP-4 porque ofrece el mejor balance riesgo-beneficio. La dosis de iDPP-4 es fija.

Una vez definida la dosis de metformina, se debe preferir la combinación de metformina con iDPP-4 en una sola tableta para mejorar adherencia.

### ¿Cuándo y cómo se debe agregar un segundo antidiabético cuando falla la monoterapia en DM2?

Se debe agregar un segundo antidiabético cuando no se alcanza la meta después de 3 a 6 meses de tratamiento con monoterapia y pérdida

significativa de peso, o cuando la meta se pierde posteriormente.

Todos los antidiabéticos tienen una efectividad similar cuando se agregan a metformina pero la combinación de metformina + iDPP-4 ofrece el mejor balance riesgo-beneficio porque no aumenta el peso y tiene poco riesgo de hipoglucemia. Se pueden usar otras combinaciones.

### ¿Cuándo y cómo se debe agregar un tercer medicamento cuando falla la terapia con dos medicamentos en DM2?

Si la combinación de dos fármacos orales falla en alcanzar la meta de A1c, se recomienda la adición de insulina basal (glargina, detemir o NPH nocturna) y como alternativa un análogo de agonista de GLP-1.

Cuando se decide adicionar insulina o agonista de GLP-1 a las combinaciones de antidiabéticos orales, se debe contar con la asesoría del médico especialista. La vigilancia de riesgo de hipoglucemia es muy importante y debe considerarse el balance riesgo-beneficio de mantener una meta estricta. La prescripción de tres antidiabéticos orales simultáneamente tiene poca evidencia, debe ser individualizada y decidida por médicos especialistas en un centro de atención integral para el paciente con diabetes.

Se debe tener especial cuidado con la combinación de insulina con sulfonilúrea y en particular con glibenclámid, puesto que aumenta el riesgo de hipoglucemia.

### ¿Cuándo y cómo debe iniciarse insulino-terapia basal en las personas con DM2?

Se recomienda utilizar insulina basal (NPH, glargina, detemir o degludec) nocturna en pacientes clínicamente inestables, caracterizados por pérdida severa de peso, síntomas de descompensación persistente y/o cetonuria en cualquier etapa de la enfermedad. Éstos pacientes suelen tener una A1c  $> 9\%$ .

La insulino-terapia basal puede iniciarse en pacientes con A1c fuera de meta a pesar de tratamiento optimizado con cambio terapéutico en el estilo de vida y uno o más antidiabéticos orales.

Para la insulinización basal se puede emplear insulina NPH o análogos de acción prolongada. Estos últimos dan los mismos beneficios metabólicos que la insulina NPH con menor riesgo de hipoglucemia severa o nocturna. Es posible que detemir se asocie con una menor ganancia de peso que otras insulinas de acción prolongada. Cualquier insulina basal asociada a fármacos orales, se debe iniciar con una sola dosis al día.

La dosis inicial para insulinización basal debe ser 10 U/día o 0.2 U/Kg de peso/día, y debe titularse de acuerdo a la cifra de glucemia de ayuno. La frecuencia de contacto con el paciente debe

ser alta, pues es un importante determinante del éxito de la terapia.

Debe evitarse la inercia clínica en la transición a insulínización basal en DM2, dados los beneficios demostrados por la insulínización oportuna. Si el paciente de entrada presenta una A1c > 9%, se puede instaurar insulínización basal simultáneamente al cambio terapéutico en el estilo de vida. No se debe emplear bomba de infusión continua de insulina para el tratamiento de la diabetes tipo 2.

#### ¿Cuándo y cómo se debe adicionar bolos prandiales de insulina en las personas con DM2?

Se debe adicionar un bolo de insulina prandial, ya sea insulina cristalina o un análogo de acción rápida (aspart, glulisina o lispro) cuando el paciente está en terapia con insulina basal, con o sin antidiabéticos orales, y se encuentra fuera de meta de control metabólico. La progresión debe hacerse oportunamente cuando el paciente se encuentra fuera de metas y la información clínica sugiere que es a expensas de elevaciones glucémicas posprandiales, y que ajustes en la insulina

basal no conseguirán llevar al paciente a metas. El primer bolo se puede adicionar indistintamente a la comida más grande, o a la que produce la mayor elevación glucémica posprandial.

Se debe iniciar con bolos prandiales de 4 unidades antes de la comida elegida, e ir titulando la dosis de acuerdo a las glucometrías 2 horas después de comer.

La adición de bolos prandiales debe acompañarse de un énfasis en la adherencia a la dieta para evitar que el paciente caiga en un ciclo de ganancia de peso-resistencia a la insulina-mal control metabólico-incremento de la dosis prandial-ganancia de peso.

Cuando se haga la transición a un esquema basal-bolo, se deben suspender las sulfonilúreas si el paciente se encuentra con ese fármaco.

#### ¿Son recomendables las insulinas premezcladas en DM2?

Las insulinas premezcladas son una herramienta terapéutica eficaz, que se debe considerar en algunos pacientes.

Al emplear esquemas de insulínoterapia basados en insulinas premezcladas, se debe tener en consideración el riesgo de hipoglucemia, particularmente en adultos mayores.

El uso de insulinas premezcladas requiere un paciente con rutinas y hábitos

#### ¿Cómo se debe aplicar la insulina?

Si existen los recursos para hacerlo, se debe brindar al paciente la opción de aplicar la insulina con dispositivos tipo lapicero y con agujas de 4, 5 u 8 mm.

Si se emplean agujas de 12 mm, se debe indicar al paciente que forme un pliegue al hacer la aplicación de insulina, y en pacientes muy delgados se debe indicar la inyección a un ángulo de 45 grados para minimizar el riesgo de aplicación intramuscular o intracutánea.

Es recomendable rotar periódicamente el sitio de aplicación de la insulina, pero no el área de aplicación (por ejemplo abdomen, muslo, brazo).

Si los recursos lo permiten, es recomendable no repetir el uso de las jeringuillas de insulina o agujas para lapicero de aplicación de insulina.

## ARTÍCULOS ORIGINALES



### Obeso metabólicamente saludable ¿tratar o no?

**Dr. Víctor Saavedra Gajardo**

Ex Presidente de la Sociedad Chilena de Obesidad. Ex Presidente de la Federación Latino Americana de Sociedades de Obesidad (FLASO)

#### INTRODUCCIÓN

La obesidad es una enfermedad crónica radicada en el tejido adiposo, la cual cuando su ubicación es principalmente víscero-abdominal (epiplónica) y su expansión ectópica supera el 25% del peso corporal en hombres y el 33% en mujeres, provoca una cadena de eventos metabólicos que fueron agrupados inicialmente por G. Reaven a través de la Insulinorresistencia y que hoy se conocen como síndrome metabólico, enfermedades características para el desarrollo de la enfermedad cardiovascular.

Las consecuencias de la obesidad sobre la salud están bien comprobadas. En especial, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, colicitiasis, hiperuricemia y gota, apnea del sueño, enfermedades osteoarticulares, accidentes cerebro vasculares, patologías inflamatorias, cáncer de colon y recto, cáncer de vesícula, hígado graso, síndrome de ovario poliquístico, alteraciones de la conducta alimentaria como anorexia y bulimia en personas predispuestas y la enfermedad cardiovascular (CV) propiamente tal, trastornos todos que contribuyen al aumento de la tasa de mortalidad por todas las causas y que se atribuyen mayormente a la epidemia de obesidad.<sup>(1)</sup> Por lo tanto, la prevención y el tratamiento de la obesidad son esenciales para disminuir el riesgo de enfermedades crónicas.

Hoy se sabe que en la regulación de la ingesta alimentaria y el metabolismo energético, intervienen más de 1,000 genes y que en el control del peso corporal, finamente regulado por el *set point*, existen diferencias individuales marcadas que modifican la respuesta metabólica a la obesidad.

Fue el Dr Jean Vague, profesor de endocrinología en la Facultad de Medicina de Marsella, Francia, quien en 1947 publica "La différenciation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obésité."<sup>(2)</sup> donde hace un análisis

detallado de los biotipos de la obesidad, determinando las diferencias de la ubicación del tejido adiposo y las consecuencias musculoesqueléticas estructurales deterioradas por la obesidad ginoide como las consecuencias metabólicas de la obesidad androide.

Diversos estudios mostraron que la obesidad abdominal aumenta la mortalidad y la enfermedad CV, independientemente de la adiposidad global. Datos de varios estudios pequeños sugirieron que algunos obesos no son insulinorresistentes, pese a existir una fuerte asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y la resistencia a la insulina. Se cree que la insulinorresistencia es uno de los mecanismos más importantes de las enfermedades metabólicas y de ciertos tipos de cáncer. Esto indica que la presencia de estas alteraciones metabólicas relacionadas con la obesidad varía ampliamente entre los individuos obesos<sup>(3,4)</sup> y existen datos de numerosos estudios que señalan que un subgrupo de personas obesas estarían protegidas de las complicaciones metabólicas de la obesidad o tendrían un riesgo mucho más reducido que el que cabría esperar para su grado de obesidad. En estos estudios se ha observado una curva en forma de U o de J, lo que significa que los individuos con un índice de masa corporal (IMC) bajo tienen mayor mortalidad<sup>(5-6)</sup>.

Se encontró que pacientes con insuficiencia cardíaca y exceso de peso, tienen menores complicaciones durante las hospitalizaciones, menor riesgo de muerte súbita y mejor pronóstico a corto y a largo plazo que aquellos pacientes de peso normal o bajo peso.<sup>(7)</sup>

Esta mejor supervivencia se ha visto en otros pacientes con "exceso de peso" u "obesidad grado 1" que cursaron con menor riesgo de muer-

te y menores eventos CV que aquellos considerados como “normales” y/o delgados. Estos pacientes tienen insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica sometida a revascularización, insuficiencia renal crónica en diálisis, arteriopatía periférica, EPOC, artritis reumatoide y diversas neoplasias en ancianos. Esta aparente contradicción ha sido denominada paradoja de la obesidad. La evidencia de la existencia de la “paradoja de la obesidad” se fundamenta en 40 estudios analizados por los autores y que abarcaron 250,152 pacientes con enfermedad coronaria seguidos a 3.8 años.<sup>(8)</sup> donde se concluye que “El mayor riesgo lo tienen las personas delgadas, luego siguen los de peso normal y luego los muy obesos. Los grupos de mejor evolución son los de exceso de peso y con obesidad moderada”.

Existen algunas hipótesis del por qué ocurre la paradoja, siendo alguna de las causas propuestas aquellas que se refieren al papel del IMC, el cual no puede discriminar entre la grasa corporal y masa magra, de tal forma cataloga a pacientes de distinta composición corporal como iguales. Otra hipótesis se basa en que los pacientes obesos tienen menor resistencia vascular sistémica, una actividad más baja de la renina plasmática y un perfil neuroendocrino con menores niveles de péptido natriurético atrial y la última hipótesis es que las concentraciones bajas de adiponectina en el contexto de un IMC elevado están asociadas con una mejor supervivencia de pacientes con insuficiencia cardiaca.

A partir de esta concepción en el año 2004, Antony D. Karelis,<sup>(9)</sup> publica subgrupos de pacientes obesos basados en la composición corporal, apareciendo de esta forma los MONW (metabolically obese normal-weight) y los MHO (metabolically healthy obese), siendo estos últimos alrededor del 20% de todos los pacientes obesos.

#### 1.- Subtipo MONW: Individuos de peso normal metabólicamente obesos:

En un trabajo publicado por Brochu<sup>(10)</sup> se hace una comparación del perfil metabólico entre pacientes de peso normal metabólicamente sanos y metabólicamente enfermos, mostrando que los pacientes MONW tienen una menor sensibilidad insulínica que los normales, muestran porcentajes altos de grasa corporal, con ubicación androide mayor que los normales e incluso ginecoide mayor que los normales y porcentajes más bajos de masa libre de grasa.

- Esta condición del subtipo MONW es descrita por Karelis<sup>(9)</sup> como aquellos pacientes que presentan un índice de masa corporal (IMC) normal, pero tienen factores de riesgo para la diabetes, síndrome metabólico y enfermedad CV, probablemente debido a mayor masa grasa y triglicéridos en plasma, así como una mayor grasa visceral y hepática, mientras que Ruderman<sup>(11)</sup> los caracteriza como individuos jóvenes, que muestran signos prematuros de Insulinresistencia, hiperinsulinemia y dislipidemia y que pueden eventualmente aumentar su riesgo para el desarrollo de la diabetes y enfermedad CV, producto de su composición corporal y de las anomalías de distribución de la grasa corporal, la que puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de las complicaciones metabólicas en estos individuos.
- La prevalencia encontrada de los individuos MONW varía entre el 13 al 18 % de la población general<sup>(12)</sup> y al parecer la inactividad física puede ser un importante marcador de la mujer joven MONW en relación con la composición corporal<sup>(13)</sup>.
- Las características primordiales para catalogar a un paciente con MONW son:

1. Grasa visceral	Alta
2. IMC	Bajo
3. Masa grasa	Alta
4. Masa muscular	Baja
5. Sensibilidad a la insulina	Baja
6. Grasa hepática	Alta
7. Triglicéridos	Altos

#### 2.- Subtipo MHO: individuos obesos metabólicamente sanos (MHO):

- La evidencia sugiere que los individuos MHO pueden representar tanto como el 20-30% de la población obesa<sup>(9-4-14)</sup>, sin embargo, la prevalencia de individuos MHO depende en gran medida de la definición utilizada. De hecho, los estudios epidemiológicos y clínicos sugieren que la prevalencia de los sujetos MHO puede variar entre 10 y 40%. Los dos estudios más grandes, que han utilizado muestras

representativas de población general, han informado que la prevalencia es entre 30 y 40% de la población obesa.<sup>(15,16)</sup>

- Estudios epidemiológicos transversales también sugieren que la prevalencia del MHO es mayor en los individuos más jóvenes<sup>(16)</sup> y ligeramente mayor en las mujeres.<sup>(17,18)</sup>
  - **Definición de MHO (obesos metabólicamente sanos):** Es todo aquel obeso (IMC  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>) que no presenta enfermedades metabólicas típicamente asociadas a la obesidad, tales como: hipertensión arterial, diabetes tipo 2, dislipidemia e inflamación. Se caracteriza por tener una sensibilidad a la insulina conservada y un perfil lipídico favorable.<sup>(19)</sup>
  - El término obesidad metabólicamente sana implica que las personas con este fenotipo no tienen mayor riesgo CV que las no obesas.
  - La actividad física en los pacientes MHO parece ser una constante. La demostración de ello es la condición metabólica de los luchadores de SUMO (deporte japonés). La ingesta calórica diaria oscila entre 5000 y 7000 calorías y poseen gran cantidad de tejido adiposo periférico. Sus pesos varían entre 100 y 270 kilos y sus depósitos de grasa visceral se encuentran dentro de niveles normales. Una vez que se retiran del deporte profesional, estas personas desarrollan toda la constelación de factores de riesgo propia del obeso en riesgo.
  - Los resultados de varios estudios prospectivos mostraron que las personas obesas con mal estado físico, pero no los obesos con buen estado físico, tienen mayor riesgo de mortalidad que las personas de peso normal y buen estado físico. Ello indica que otro posible factor protector contra la aparición de factores de riesgo en las personas obesas es un alto nivel de actividad física.
  - El buen estado físico se determina mediante las pruebas ergométricas, pero aún no se ha podido determinar con precisión si es independiente de los factores de riesgo CV. La actividad física es el principal determinante no genético del buen estado físico y tiene también efectos favorables sobre la distribución de la grasa corporal, la sensibilidad a la insulina y otras características del síndrome metabólico. Por lo tanto el buen estado físico y los factores de riesgo metabólico probablemente están asociados. Sin embargo por sí solo, el buen estado físico no constituye un criterio para identificar al individuo con MHO.
  - **Posibles mecanismos que intervienen en la génesis de la MHO:** Al igual que en los estudios en animales, las personas obesas también tienen diferentes patrones de distribución de las grasas que se relacionan con distintos fenotipos metabólicos. Se pueden observar grandes diferencias en el contenido de grasa del músculo esquelético y predominantemente del hígado. El contenido graso hepático se asocia considerablemente con la sensibilidad a la insulina, mucho más que la masa de grasa visceral.
- En un estudio de Corea del Sur, el alto contenido de grasa hepática se asoció más fuertemente con casos nuevos de diabetes tipo 2 que el sobrepeso y la obesidad. Datos de otros estudios también indicaron que el alto contenido de grasa hepática aumenta el riesgo de diabetes tipo 2, independientemente de los factores de riesgo ya establecidos. De este modo, la ausencia de hígado graso podría ser útil para caracterizar un fenotipo de bajo riesgo.
- El tipo de almacenamiento de grasa y las señales inflamatorias resultantes también son importantes para la salud metabólica. Al respecto, se identificó un hígado graso metabólicamente benigno y otro maligno. El primero no se asocia con la alteración del metabolismo inducida por los lípidos. La liberación de hepatocinas proinflamatorias, incluida la fetuina-A que interviene en la resistencia a la insulina inducida por los lípidos y la inflamación subclínica en ratones y seres humanos, es baja en el hígado graso benigno.
- Además, se halló disminución de la infiltración de células inmunitarias en el tejido adiposo y, por consiguiente, un patrón metabólicamente beneficioso de secreción de citocinas y adipocinas en obesos mórbidos, pero sensibles a la insulina. En concordancia con los datos de estudios en animales, los polimorfismos de un solo nucleótido en el gen receptor de adiponectina y la hiperadiponectinemia, son determinantes de la obesidad metabólicamente sana en seres humanos.
- Estudios farmacológicos de la activación del receptor gamma activado por el proliferador de peroxisoma apoyan la hipótesis de que la expansión del tejido adiposo subcutáneo y la disminución del almace-

namiento de lípidos en el hígado, ambos regulados por la adiponectina, son determinantes esenciales para la sensibilidad a la insulina. El tratamiento con una tiazolidinediona aumenta las concentraciones de adiponectina, produce la expansión del tejido adiposo subcutáneo, disminuye el contenido de grasa hepática y aumenta la sensibilidad a la insulina.

Sin embargo la hipótesis actual de la patogénesis del paciente MHO está basada en la **expansión temprana del tejido adiposo subcutáneo por hiperplasia y su disponibilidad para la hipertrofia**.

Debemos recordar que de acuerdo al modelo obesogénico propuesto por Ravussin, <sup>(20)</sup> los preadipocitos del paciente obeso ante el estímulo de la sobrealimentación tienen la capacidad de hipertrofiarse. Cuando estos depósitos están llenos se produce una importante expansión del tejido adiposo e infiltración grasa en hígado, músculo esquelético y páncreas, lo que trae como consecuencia insulinoresistencia en los órganos descritos, además del tejido adiposo propiamente tal, por disminución de la captación de glucosa por el músculo, disminución de la supresión de glucosa hepática por la insulina y disminución de la secreción de insulina. Este modelo lleva a aumento de la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 o síndrome metabólico.

Por el contrario, el modelo propuesto para el obeso MHO, se fundamenta en la **alta capacidad de proliferación y diferenciación** del tejido adiposo periférico mediante el mantenimiento de su adipogénesis intacta (hiperplasia e hipertrofia) ante el estímulo de la sobrealimentación. Este hecho permite que los preadipocitos se transformen en nuevos adipocitos maduros con capacidades de almacenamiento de triglicéridos, evitando por tanto la infiltración grasa en hígado, músculo y páncreas y por ende actuando de tampón de las enfermedades metabólicas al disminuir la insulinoresistencia, a pesar de aumentar el número de adipocitos periféricos, disminuyendo así la posibilidad de desarrollar diabetes tipo 2 o síndrome metabólico. Cabe resaltar que este modelo de **expansión del tejido adiposo subcutáneo** tendría un papel **protector de las enfermedades metabólicas** y sería la base del MHO.

- Varios estudios establecen que la incapacidad del tejido adiposo para expandirse (diferenciación adipocitaria), se acompaña de insulinoresistencia y diabetes tipo 2. La sobreingesta crónica, conduce a que el adipocito se hipertrofe (llenado excesivo de triglicéridos), lo cual a su vez determina una alteración en su funcionalidad, que se expresa por menor sensibilidad a la insulina, mayor lipólisis (liberando ácidos grasos a la circulación) y producción de adipocinas proinflamatorias, además de favorecer los depósitos de grasa ectópica.<sup>(21)</sup>
- Otras características del paciente MHO son:
  1. En el perfil lipídico tienen disminución de TG en ayunas y mayor cantidad de lipoproteínas de alta densidad (HDL))
  2. Baja concentración de glucosa e insulina en ayunas, y después de una prueba de sobrecarga de glucosa hay una buena reducción de glucosa y de insulina.
  3. El fenotipo MHO se caracterizan por tener un **menor contenido de tejido adiposo visceral** <sup>(10,22,23,24,25)</sup> en comparación con los individuos MAO. (obesos metabólicamente anormales)
  4. A igual nivel de grasa corporal, los individuos MHO tienen 49% menos de tejido adiposo visceral y sin diferencia en el tejido adiposo subcutáneo, en relación con los sujetos obesos metabólicamente anormales (MAO). <sup>(26)</sup>
  5. Los individuos MHO tienen 54% menos de acumulación de grasa hepática y menor infiltración de grasa muscular, en comparación con los sujetos MAO.
  6. Otro estudio reciente <sup>(27)</sup> mostró que individuos MHO presentaron menor esteatosis hepática y menores concentraciones de enzimas hepáticas
  7. Varios estudios muestran que la masa muscular fue significativamente **menor en los individuos MHO** en comparación a los sujetos MAO<sup>(28)</sup> La combinación de alta masa magra (LBM) y alto tejido adiposo visceral, se asocia con un **mayor deterioro en el perfil metabólico**. <sup>(29)</sup> Los individuos obesos metabólicamente sanos (MHO) tenían, en relación a MAO:

- 8.1.- Menor glicemia a las dos horas
- 8.2.- Mayor depuración de insulina ("Clearance")
- 8.3.- Nivel significativamente menor de Hb A1c. <sup>(27)</sup>

8. El perfil de las enzimas hepáticas es **favorable por:** <sup>(28)</sup>
    - 9.1.- Disminución de aspartato aminotransferasa (AST)
    - 9.2.- Disminución de alanin aminotransferasa (ALT)
    - 9.3.- Disminución de gamma-glutamilttransferasa (GGT)
  9. La presión arterial en individuos MHO es **menor** que en los MAO. <sup>(29)</sup>
  10. El sistema inmune tiene **mayores niveles circulantes** de Linfocitos T *killer* y linfocitos T citotóxicos. <sup>(30)</sup>
  11. El nivel de adiponectina de alto peso molecular, es **mayor** en individuos MHO que en los individuos MAO. <sup>(31,32,33,34)</sup>
  12. Individuos MHO tienen relación de ayuno **menor** de grelina acilada / no acilada en comparación con los sujetos MAO. Esto sugiere que individuos MHO tienen una capacidad mayor y sostenida para reducir los niveles de grelina totales y acilada bajo hiperinsulinemia.
  13. Se encontró que los niveles de IGF-1 **fueron menores** en pacientes MHO y también en MAO en comparación con individuos no obesos. Pero entre los sujetos MHO y MAO no hubo diferencias en los niveles de IGF-1.
  14. El paciente MHO se asocia con un perfil de la inflamación subclínica significativamente **menor**.
    - a) Individuos MHO presentan niveles de proteína C-reactiva y la alfa 1 antitripsina significativamente inferiores.
    - b) Nivel menor de interleucina-6, la principal citoquina hepática que estimula la producción de la proteína C-reactiva.
  15. Sólo dos estudios han demostrado que el gasto energético por actividad física fue mayor en los individuos MHO en comparación con los individuos MAO. <sup>(35)</sup> Otros estudios mostraron que la ingesta de energía y la composición de la dieta no fueron diferentes entre los sujetos MHO y MAO.
    - En suma, las características de la patogénesis del MHO son la mayor capacidad expansiva del tejido adiposo, la menor cantidad de tejido adiposo visceral, la mayor producción de adiponectina, la menor inflamación del tejido adiposo, la mayor capacidad de oxidación de ácidos grasos, la menor cantidad de masa magra y el mayor gasto energético por actividad física.
- ### DIAGNÓSTICO:
- El diagnóstico del paciente MHO, de acuerdo a la descripción de Karelis <sup>(14)</sup> se realiza en función de los exámenes del perfil lipídico y el índice HOMA en el laboratorio clínico, del cual se espera que 4 de 5 parámetros estén conservados en límites normales para confirmar el diagnóstico. La circunferencia de cintura se excluyó como elemento diagnóstico ya que la mayor parte de los sujetos obesos metabólicamente normales, la tienen **incrementada**. <sup>(14)</sup>
  - Los parámetros a medir son:
    - 1) HOMA < 1,95
    - 2) Colesterol total < 200 mg/dL
    - 3) Colesterol HDL > 50 mg/dL
    - 4) Colesterol LDL < 130 mg/dL
    - 5) Triglicéridos < 150 mg/dL

A pesar de quedar establecida la existencia de este grupo de pacientes obesos, el mayor dilema se produce al momento de decidir si es conveniente tratarlos o no, ya que los individuos MHO no se sabe si obtendrían algún beneficio metabólico con la pérdida de peso.
  - En un estudio reciente, se demostró que la **pérdida de peso** está asociada a **mejoría en los factores de riesgo cardiometabólicos** en individuos MHO.<sup>(36)</sup> mientras que en otro estudio, los marcadores metabólicos y de inflamación en mujeres MHO **fueron similares** a sujetos obesos metabólicamente anormales (MAO) durante la pérdida de peso y las mejorías en los lípidos sólo se observaron en sujetos MAO a pesar de una reducción significativa del contenido de grasa subcutánea en las mujeres MHO. <sup>(24)</sup>
  - Por otra parte se exploró el impacto de un programa de actividad física y aquí de nuevo **no se observó ningún beneficio metabólico** <sup>(37)</sup> o

cuando se investigó el efecto de la dieta restringida en energía por 6 meses sobre la insulinosensibilidad en mujeres posmenopáusicas MHO, **tampoco se observó alguna diferencia significativa** en la pérdida de peso entre los sujetos MHO y MAO.<sup>(38)</sup>

- Hay que señalar que a pesar de la ausencia de mejoría o incluso la presencia de deterioro en el perfil metabólico de los sujetos MHO después de una intervención sobre la pérdida de peso, los individuos MHO siempre presentan un perfil metabólico más favorable que el perfil metabólico mejorado observado en sujetos obesos metabólicamente anormales (MAO).

Debemos recordar que el espesor de la íntima de la carótida es una señal temprana de la aterosclerosis,<sup>(39,40)</sup> y éste fue menor en pacientes MHO en comparación con los individuos MAO.<sup>(41,28)</sup> además de que la velocidad de onda de pulso, (*stiffnes*) que representa la rigidez arterial y es un predictor independiente de enfermedad CV fue significativamente menor en los individuos MHO que en MAO.<sup>(42)</sup>

Ello significa que el riesgo futuro de adquirir patología CV es mayor en los individuos MAO que en los MHO, a pesar de reducir peso. Esto quedó demostrado en dos estudios longitudinales que evaluaron el riesgo de diabetes y ECV en individuos MHO versus MAO<sup>(15,43)</sup> donde se concluye que **los individuos obesos con el síndrome metabólico o resistencia a la insulina (MAO) estaban en mayor riesgo de DMT2 y ECV** en comparación con los sujetos obesos sin el síndrome metabólico o de resistencia a la insulina (MHO)

Si bien, hasta ahora se ha demostrado que los MHO presentan un perfil de riesgo metabólico menor que los pacientes MAO, cuando los pacientes MHO se comparan con personas de peso normal en relación a su riesgo futuro, hay estudios que señalaron que, independiente de la categoría de IMC, los sujetos MHO no estaban en mayor riesgo de enfermedades CV, en comparación con los sujetos con peso normal sin resistencia a la insulina.<sup>(15)</sup>

- Sin embargo, un estudio publicado por Elisabetta Bobbioni-Harsch<sup>(44)</sup> donde observa la incidencia de más de un factor de riesgo cardiometabólico en 3 años de seguimiento, demuestra que los pacientes MHO, aunque a los 3 años se mantuvieron **metabólicamente normales**, presentan un perfil cardiometabólico menos favorable, en comparación a normales homólogos. Ellos concluyen que los sujetos MHO muestran una mayor incidencia de FR cardiometabólicos, en un corto período de seguimiento.
- Paralelamente otros 2 estudios longitudinales recientes con evaluación de riesgos en pacientes MHO han refutado la idea de que la obesidad sin complicaciones metabólicas es una condición benigna. En uno de ellos se evaluaron factores de riesgo CV y muerte en 1,758 hombres sin diabetes por más de 30 años y se concluye que los pacientes obesos sin SM (MHO) tienen aumento del riesgo CV y muerte versus sujetos con peso normal sin síndrome metabólico<sup>(45)</sup>, mientras que en el segundo se evalúa el riesgo de muerte por cualquier causa en 6,011 adultos seguidos por 10 años. Los autores concluyen que los pacientes MHO tienen mayor riesgo por cualquier causa versus pacientes con peso normal, independiente de tener resistencia a la insulina o agrupación de factores de riesgo cardiometabólicos.<sup>(46)</sup>
- **Conclusión:** Estos resultados sugieren que a pesar de un menor riesgo de DMT2 y de ECV y posiblemente la ausencia de mejora en el perfil metabólico de los sujetos MHO después de la pérdida de peso, el estilo de vida (control de peso y actividad física) se debe realizar para reducir la mortalidad total en todos los individuos obesos.<sup>(47)</sup>

## REFERENCIAS

- Després J-P et al. BMJ. 2001;322:716-20
- Vague J. La differentiation sexuelle, facteur determinant des formes de l'obesite. Presse Med. 1947; 30: 339-340
- Bonora E, Kiechl S, Willeit J, Oberhollenzer F, Egger G, Targher G et al. Prevalence of insulin resistance in metabolic disorders: the Bruneck study. Diabetes 1998; 47: 1643-1649.
- Ferrannini E, Natali A, Bell P, Cavallo-Perin P, Lalic N, Mingrone G. Insulin resistance and hypersecretion in obesity. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). J Clin Invest 1997; 100: 1166-1173.
- Gustafsson F et al; DIAMOND study group. et al; and DIAMOND Study Group. Effect of obesity and being overweight on long-term mortality in congestive heart failure: influence of left ventricular systolic function.
- Mehra MR., et al. Obesity and suppressed B-type natriuretic peptide levels in heart failure.
- Insuf Card 2012;(vol7): 2:67-70
- Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, Korinek J, Thomas R, Allison T, et al. Association of body weight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. Lancet 2006;368:666-78.
- Karelis AD, St-Pierre DH, Conus F, Rabasa-Lhoret R, Poehlman ET 2004 Metabolic and body composition factors in subgroups of obesity: what do we know? J Clin Endocrinol Metab 89:2569-2575
- Brochu M, Tchernof A, Dionne IJ, Sites CK, Eltabbakh GH, Sims EA et al. What are the physical characteristics associated with a normal metabolic profile despite a high level of obesity in postmenopausal women? J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 1020-1025
- Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes 1998; 47:699-713
- Dvorak RV, DeNino WF, Ades PA, Poehlman ET Phenotypic characteristics associated with insulin resistance in metabolically obese but normalweight young women. Diabetes 1999; 48:2210-2214
- Katzel LI, Bleecker ER, Colman EG, Rogus EM, Sorkin JD, Goldberg AP Effects of weight loss vs aerobic exercise training on risk factors for coronary disease in healthy, obese, middle-aged and older men. A randomized controlled trial. JAMA 1995; 274:1915-1921
- Karelis AD, Brochu M, Rabasa-Lhoret R Can we identify metabolically healthy but obese individuals (MHO)? Diabetes Metab 2004; 30:569-572
- Meigs JB, Wilson PW, Fox CS, Vasan RS, Nathan DM, Sullivan LM et al. Body mass index, metabolic syndrome, and risk of type-2 diabetes or cardiovascular disease. J Clin Endocrinol Metab 2006; 91: 2906-2912.
- Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med 2008; 168: 1617-1624.
- Fox CS, Massaro JM, et al. Abdominal visceral and subcutaneous adipose tissue compartments: association with metabolic risk factors in the Framingham Heart Study. Circulation 2007; 116: 39-48.
- Park YW, Zhu S, et al The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. Arch Intern Med 2003; 163: 427-436
- Valenzuela A. X Congreso Internacional de Obesidad. Santiago de Chile, 21-23 de Agosto de 2008
- Ravusin et al : Ann N Y Acad Sci, Volume 967(1).2002.363-378
- Danforth E Jr. Failure of adipocyte differentiation causes type II diabetes mellitus? Nature Genet 2000;26:13
- Karelis AD, Faraj M, Bastard JP, St-Pierre DH, Brochu M, Prud'homme D et al. The metabolically healthy but obese individual presents a favorable inflammation profile. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 4145-4150
- Weiss R, Taksali SE, Dufour S, Yeckel CW, Papademetris X, Cline G et al. The 'obese insulin-sensitive' adolescent: importance of adiponectin and lipid partitioning. J Clin Endocrinol Metab 2005; 90: 3731-3737
- Shin MJ, Hyun YJ, Kim OY, Kim JY, Jang Y, Lee JH. Weight loss effect on inflammation and LDL oxidation in metabolically healthy but obese (MHO) individuals: low inflammation and LDL oxidation in MHO women. Int J Obes (London) 2006; 30: 1529-1534.
- Jennings CL, Lambert EV, Collins M, Joffe Y, Levitt NS, Goedecke JH. Determinants of insulin-resistant phenotypes in normalweight and obese Black African women. Obesity (Silver Spring) 2008; 16: 1602-1609.
- Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. Arch Intern Med 2008; 168: 1609-1616.

- 27 Messier V, Karelis AD, Robillard ME, Bellefeuille P, Brochu M, Lavoie JM et al. Metabolically healthy but obese individuals: relationship with hepatic enzymes. *Metabolism* 2010; 59: 20–24.
- 28 Marini MA, Succurro E, Frontoni S, Hribal ML, Andreozzi F, Lauro R et al. Metabolically healthy but obese women have an intermediate cardiovascular risk profile between healthy nonobese women and obese insulin-resistant women. *Diabetes Care* 2007; 30: 2145–2147.
- 29 Brochu M, Mathieu ME, Karelis AD, Doucet E, Lavoie ME, Garrel D et al. Contribution of the lean body mass to insulin resistance in The metabolically healthy but obese subject V Primeau et al 979 *International Journal of Obesity postmenopausal women with visceral obesity: a MONET study. Obesity (Silver Spring)* 2008; 16: 1085–1093.
- 30 Lynch LA, O'Connell JM, Kwasnik AK, Cawood TJ, O'Farrelly C, O'Shea DB. Are natural killer cells protecting the metabolically healthy obese patient? *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17: 601–605.
- 31 Aguilar-Salinas CA, Garcia EG, Robles L, Riano D, Ruiz-Gomez DG, Garcia-Ulloa AC et al. High adiponectin concentrations are associated with the metabolically healthy obese phenotype. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4075–4079.
- 32 Genelhu VA, Celoria BM, Duarte SF, Cabello PH, Francischetti EA. Not all obese subjects of multiethnic origin are at similar risk for developing hypertension and type-2 diabetes. *Eur J Intern Med* 2009; 20: 289–295.
- 33 Abbasi F, Chu JW, Lamendola C, McLaughlin T, Hayden J, Reaven GM et al. Discrimination between obesity and insulin resistance in the relationship with adiponectin. *Diabetes* 2004; 53: 585–590.
- 34 St-Pierre DH, Karelis AD, Coderre L, Malita F, Fontaine J, Mignault D et al. Association of acylated and nonacylated ghrelin with insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 264–269.
- 35 Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, McGinn AP, Rajpathak S, Wylie-Rosett J et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999–2004). *Arch Intern Med* 2008; 168: 1617–1624.
- 36 Janiszewski PM, Ross R. Effects of weight loss among metabolically healthy obese men and women. *Diabetes Care* 2010; 33: 1957–1959.
- 37 Arsenault BJ, Rana JS, Lemieux I, Despres JP, Wareham NJ, Kastelein JJ et al. Physical activity, the Framingham risk score and risk of coronary heart disease in men and women of the EPIC-Norfolk study. *Atherosclerosis* 2010; 209: 261–265.
- 38 Karelis AD, Messier V, Brochu M, Rabasa-Lhoret R. Metabolically healthy but obese women: effect of an energy-restricted diet. *Diabetologia* 2008; 51: 1752–1754.
- 39 Heiss G, Sharrett AR, Barnes R, Chambless LE, Szklo M, Alzola C. Carotid atherosclerosis measured by B-mode ultrasound in populations: associations with cardiovascular risk factors in the ARIC study. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 250–256.
- 40 O'Leary DH, Polak JF, Kronmal RA, Manolio TA, Burke GL, Wolfson Jr SK. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. *Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. N Engl J Med* 1999; 340: 14–22.
- 41 Stefan N, Kantartzis K, Machann J, Schick F, Thamer C, Rittig K et al. Identification and characterization of metabolically benign obesity in humans. *Arch Intern Med* 2008; 168: 1609–1616.
- 42 Lee JW, Lee HR, Shim JY, Im JA, Kim SH, Choi H et al. Viscerally obese women with normal body weight have greater brachialankle pulse wave velocity than nonviscerally obese women with excessive body weight. *Clin Endocrinol* 2007; 66: 572–578.
- 43 St-Pierre AC, Cantin B, Mauriege P, Bergeron J, Dagenais GR, Despres JP et al. Insulin resistance syndrome, body mass index and the risk of ischemic heart disease. *CMAJ* 2005; 172: 1301–1305.
- 44 Bobbioni-Harsch E, Zoltan Pataky, Vincent Makoundou, et al “Desde normalidad metabólica hasta Factores de riesgo cardiometabólico en sujetos con obesidad” *Obesity* ,Volume 20, Issue 10, pages 2063–2069, October 2012
- 45 Arnlov J, Ingelsson E, Sundstrom J, Lind L. Impact of body mass index and the metabolic syndrome on the risk of cardiovascular disease and death in middle-aged men. *Circulation* 2010; 121: 230–236.
- 46 Kuk JL, Ardern CI. Are metabolically normal but obese individuals at lower risk for all-cause mortality? *Diabetes Care* 2009; 32: 2297–2299.
- 47 Shea MK, Houston DK, Nicklas BJ, Messier SP, Davis CC, Miller ME et al. The effect of randomization to weight loss on total mortality in older overweight and obese adults: the ADAPT Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2010; 65: 519–525.



## Vio luz el ATP IV ¿Qué hacemos ahora?

Dr. Alejandro Yenes  
Presidente SOLAT Chile

Hemos esperado más de una década por las nuevas normas que remozarían las guías de Lípidos del National Cholesterol Program (ATP III) y anualmente con antelación a cada reunión del ACC y AHA corrían rumores que aparecería el “ATP IV” para representar las nuevas corrientes terapéuticas y recuperar su liderazgo natural que se desmoronaba frente a cada nuevo *update* de guías europeas, británicas, canadienses, australianas, etc.... sin ninguna explicación razonable para tan prolongada sequía.

Pero ahora ¡¡ Sí!! , al fin salió humo blanco.

Tenemos una nueva guía que marca un **hito**, de ésta que nos presentan ACC/AHA destacado, en primer lugar, que es una **rectificación** en toda regla de lo propugnado por el ATP III. Nadie previó el “tsunami” de opiniones contrapuestas que se avecinaría con su llegada, iniciándose con problemas de índole ético (ocho de los 15 panelistas tenían vínculos con la industria).

Sin lugar a dudas, en lo que sí hay consenso, es que son nuevas, el resto es toda discrepancia.

La primera novedad es la **estatinización** de las guías. La polvareda se levanta con la publicación, en el año 2013, de la revisión Cochrane<sup>1</sup> sobre el tratamiento con estatinas en prevención primaria, la cual hasta esa fecha era controversial. Con objeciones aisladas se miraba al diabético como un equivalente coronario con reclasificación automática en riesgo alto. Disponíamos además de distintas metodologías de clasificación de riesgo reclasificando bajo o intermedio cuando lo ameritara.

La tormenta se avecina con la llegada del meta-análisis canadiense del año 2011, que afirma el beneficio de estatinas en mortalidad total para prevención primaria<sup>2</sup>.

Más tarde aparecen críticas sobre conflictos de intereses de los autores, ya que la falta de solidez metodológica comparada con la revisión Cochrane del año 2011, llegaba a diferentes conclusiones.

El año 2012, los redactores de las recomendaciones del American College of Cardiology/American Heart Association (Adult Treatment Panel: ATP IV)<sup>3</sup> que amenazaba publicarse con importantes cambios<sup>4</sup> reciben el abofeteo de una carta abierta que remece el ambiente: «Tres razones para abandonar los objetivos de colesterol LDL»<sup>4</sup>. Las ampliamente aceptadas cifras de lipoproteínas de baja densidad (LDL) como umbral de tratamiento, definiéndose valores “diana” como meta terapéutica primaria en la reducción del riesgo cardiovascular.

La problemática era que esta recomendación solo se basó en extrapolaciones y estudios observacionales de baja calidad. Los ensayos clínicos siempre habían evaluado dosis fijas de hipolipemiantes y nunca la titulación geométrica de fármacos para conseguir diferentes cifras objetivo de LDL. Además, no todos los fármacos que disminuyen el LDL han evidenciado “end point” duros de reducción de riesgo del paciente.

Por ende, no se puede asumir que disminuir el colesterol, por cualquier medio, mejore los resultados. De hecho, solo lo ha demostrado el uso de estatinas y en algún grupo poblacional. Por otro lado, los niveles de LDL son de escasa utilidad para determinar quién está en riesgo de enfermedad cardiovascular, ni qué cantidad de ese riesgo se reducirá con la estatina. Todo ello mostraba al LDL como un débil argumento sobre el cual basar las recomendaciones y monitorización terapéutica. El autor de la carta sugería a los redactores del ATP IV que modificaran este planteamiento, dada su eficacia no probada, poniendo en duda la seguridad de tal estrategia y frente a evidencia creciente de oportunidad de terapia individualizada (*tailored treatment approach*).

El año 2013, previo a publicación del ATP IV, se actualiza la revisión Cochrane<sup>1</sup> sobre el uso de estatinas en prevención primaria cardiovascular (18 ensayos clínicos, 56,934 participantes). Sus conclusiones, diferentes a las de la revisión de 2011 y referidas a población de bajo riesgo cardiovascular (< 10% en 10 años), ocasionaron una cierta conmoción: 14% de disminución de la tasa de mortalidad total, 22% de enfermedad cardiovascular mortal y no mortal, 27% de enfermedad coronaria, 22% de enfermedad cerebrovascular y 38% de revascularización coronaria, sin incrementar efectos secundarios, excepto para diabetes.

En términos absolutos, el número necesario de pacientes a tratar (NNT) a 5 años: fue de 138 para evitar una muerte, de 49 para evitar un evento cardiovascular mortal o no mortal, de 88 para evitar un evento coronario mortal o no mortal, de 155 para evitar un accidente cerebrovascular mortal o no mortal, y de 198 para causar una diabetes (NNH: número de pacientes necesarios a tratar para producir un daño).

Esta publicación concluye: «la totalidad de la evidencia apoya ahora los beneficios de las estatinas para la prevención primaria. Los meta-análisis de los datos de pacientes individuales proporcionan pruebas sólidas para apoyar su uso en personas de bajo riesgo de enfermedad cardiovascular. Reconoce que análisis costo/efectividad son necesarios para ampliar su uso a estos grupos de bajo riesgo». Con lo cual se pretendía poner fin a la controversia sobre el efecto de las estatinas en la mortalidad total en prevención primaria<sup>5</sup>. La revisión sin embargo aumentó la polémica ¿Tiene sentido administrar estatinas a todo riesgo cardiovascular bajo?

Desde la isla, El *British Medical Journal* criticó ácidamente, reanalizando los datos utilizados por la Cochrane del *Cholesterol Treatment Trialist* (CTT) *Collaboration*, y paradójicamente no llega a las mismas conclusiones en mortalidad total y renueva información sobre los efectos secundarios de las estatinas<sup>6</sup>. «Los médicos ofrecerían un mejor servicio explicando a los pacientes la magnitud de los beneficios y las incertidumbres sobre los daños de tomar estatinas, junto con la evidencia epidemiológica sobre otros factores de riesgo relacionados con la conducta, como el tabaco, falta de ejercicio físico y dieta inadecuada, que son responsables del 80% de la enfermedad cardiovascular.»

En noviembre de 2013, debuta la actualización del ATP IV<sup>3</sup>. En dicha guía (84 páginas), la novedad de mayor impacto ha sido el abandono final, de la estrategia terapéutica basada en cifras objetivo de LDL. En su lugar, se recomienda una estrategia individualizada (*tailored treatment approach*) identificando: **Cuatro grupos con beneficios netos de uso de estatinas**. No se recomienda usar fármacos diferentes a estatinas y por supuesto, hábitos saludables y cambios de estilo de vida para todos los pacientes:

1. En prevención secundaria dar estatinas a alta intensidad (< 75 años) o moderada intensidad (> 75 años).

2. Estatinas a alta intensidad si LDL  $\geq$  190 mg/dl
3. Diabéticos de 40 a 75 años, con LDL 70-189 mg/dL<sup>[a]</sup> sin enfermedad aterosclerosa y con riesgo CV estimado a 10 años  $\geq$  7,5% estatinas a alta intensidad y si riesgo es < 7,5% estatinas a moderada intensidad
4. Estatinas moderada o a alta intensidad de 40-74 años con LDL 70-189 mg/dL y riesgo estimado  $\geq$  7,5%.

#### SE DEFINE:

1. Alta intensidad (descensos de LDL > 50%): atorvastatina 40-80 mg/día, rosuvastatina 20-40 mg/día.
2. Moderada intensidad (descensos de LDL de 30-50%): atorvastatina 10-20 mg/día, rosuvastatina 5-10 mg/día, simvastatina 20-40 mg/día, pravastatina 40-80 mg/día.

La proposición de una nueva calculadora para estimar el riesgo de eventos duros a 10 años renueva la controversia indicando un umbral > 7,5% para aconsejar el inicio de tratamiento con estatinas, y de 5 a 7,5% para considerar su uso.

Bajo este precepto, se indicaría a un billón de individuos terapia con estatinas mejorándose la venta de estatinas en un billón de dólares<sup>7</sup>.

Se calcula que habría que administrar estatinas a 33 millones de sanos entre 40 y 75 años, una cuarta parte aproximadamente de la población de esa edad

Se acusa a la calculadora de riesgo de sobreestimación generando sobretratamiento, de acuerdo a una publicación de Ridker en *Lancet*<sup>8</sup>

Se sobrestima el riesgo en un 75-150%. De modo que hasta el 50% de los candidatos a tomar estatinas no llegarían, en realidad, al umbral del 7,5% de riesgo.

El umbral de riesgo del 7,5% en prevención primaria se seleccionó basado en los análisis que sugerían que el beneficio del tratamiento farmacológico se producía a partir del mismo. Los autores de la guía reconocen que algunos pacientes no toleran las estatinas (y pueden requerir un tratamiento a dosis bajas) y debería acordarse con ellos sus preferencias en lo referente al tratamiento farmacológico, fundamentalmente en prevención primaria. No obstante, los autores no discuten los costes del tratamiento: para algunos pacientes, el coste soportado de un tratamiento de alta intensidad con estatinas (incluyendo los genéricos de atorvastatina) en comparación con el coste de los genéricos de simvastatina o pravastatina, es un problema. El artículo publicado el año pasado titulado **Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets** constituye un análisis conciso y de fácil lectura del espíritu de esta nueva guía.

#### COMENTARIOS

Las sociedades americanas ACC y AHA han lanzado hace unos meses sus nuevas guías sobre el control de la hipercolesterolemia con unas recomendaciones diferentes a las establecidas por las guías europeas del año 2012.

**Qué ha cambiado:** esta guía se ha diseñado explícitamente para reemplazar la guía ATPIII del National Heart, Lung, and Blood Institutes cuya última actualización era del 2004.

Esta guía representa un paradigma para la mayoría de los clínicos y pacientes. El motivo para abandonar las cifras objetivo de c-LDL es que los ensayos clínicos en los que las estatinas demuestran beneficios han evaluado generalmente dosis fijas de estatinas y no el ajuste a los niveles preespecificados de c-LDL. Además, algunos fármacos que pueden “mejorar” el perfil lipídico (una variable subrogada) no mejoran las variables de tipo clínico, por lo que se piensa que las estatinas ejercen sus beneficios a través de los efectos pleiotrópicos, además de la disminución del c-LDL.

El mayor cambio es que ahora se incita a los clínicos a comenzar un tratamiento de alta o moderada intensidad en los pacientes que correspondan a alguna de las 4 categorías mencionadas, sin tener que alcanzar unos objetivos específicos de c-LDL. La determinación de niveles de lípidos durante el tratamiento farmacológico tendrá como objetivo evaluar la adherencia, no comprobar si se consiguen o no dichos objetivos.

Cambios muy significativos, la consecuente «estatinización»: «¿Un logro o un desastre?»<sup>7</sup>. Abandonándose la metódica del tratar por objetivos del c-LDL, no hay razón para utilizar fármacos diferentes a las estatinas, la creatinfosfoquinasa (CK) no debe ser medida habitualmente en pacientes

en tratamiento con estatinas y no hay motivo para monitorizar las cifras de c-LDL.

Una de las diferencias importantes radica en que los estadounidenses proponen calcular el riesgo cardiovascular mediante una calculadora que, muchas voces expertas han señalado, sobreestima el mismo. Además debemos tener en cuenta que la población de Latinoamérica, muy probablemente tiene un riesgo de enfermar distinto a los americanos.

Por ello, el empleo de una calculadora estadounidense de riesgo carece de sentido en nuestro entorno ya que además elevaría el número de sujetos que precisarían tratamiento, especialmente en personas previamente sanas y sin aún enfermedad cardiovascular clínicamente diagnosticada.

Por otra parte, las guías estadounidenses recomiendan que aquellos sujetos que ya tengan enfermedad cardiovascular establecida, como son aquellos que ya han presentado un ictus o un infarto de miocardio, reciban siempre estatinas a dosis elevadas. Las guías europeas también recomiendan el empleo de estatinas, pero nos van a señalar un colesterol objetivo a alcanzar (colesterol LDL inferior a 70 mg/dl), para lo cual a veces las estatinas no van a ser suficientes y habrá que utilizar otros fármacos en combinación, mientras que en otros casos una dosis más moderada de estatinas podría ser completamente suficiente.

También debemos señalar que otras sociedades científicas americanas, como la de Endocrinología, ya han mostrado reticencias a los criterios y fórmulas empleados por las guías de la ACC/AHA, y no han querido apoyarlas.

#### REFERENCIAS:

1. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF, Moore THM, Burke M, Davey Smith G, et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. Cochrane Database of Systematic Reviews 2013, Issue 1. Art. No.: CD004816. doi: 10.1002/14651858.CD004816.pub5

2. Tonelli M, Lloyd A, Clement F, Conly J, Huserau J, Hemmelgarn B, et al. Alberta Kidney Disease Network. Efficacy of statins for primary prevention in people at low cardiovascular risk: a meta-analysis. CMAJ. 2011;183(16):E1189-E1202.
3. Stone NJ, Robinson J, Lichtenstein AH, Merz NB, Lloyd-Jones DM, Blum CB, et al. 2013 ACC/AHA Guideline on the Treatment of Blood Cholesterol to Reduce Atherosclerotic Cardiovascular Risk in Adults: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 2013; published online Nov 13. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.002.
4. Hayward HA, Krumholz M. Three reasons to abandon low-density lipoprotein targets: an open letter to the Adult Treatment Panel IV of the National Institutes of Health. Circ Cardiovasc Outcomes. 2012;5(1):2-5.
5. Do statins have a role in primary prevention? An update. Therapeutics Letter Issue 77 / Mar - Apr 2010.
6. Abramson JD, Rosenberg HG, Jewell N, Wright JM. Should people at low risk of cardiovascular disease take a statin?. BMJ. 2013;347:f.6123. doi: 10.1136/bmj.f6123.
7. Ioannidis JP. More Than a Billion People Taking Statins?: Potential Implications of the New Cardiovascular Guidelines. JAMA. 2013;dec 2. doi:10.1001/jama.2013.284657.
8. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. Lancet. 2013 Nov 30;382(9907):1762-5. doi:10.1016/S0140-6736(13)62388-0.

## Nuestra Actividad

La Asociación Boliviana de Aterosclerosis (ASOBAT) se reúne el tercer miércoles de cada mes en el auditorio de TECNOFARMA. Las últimas sesiones fueron:

16/04/14	Triglicéridos	Dr. Alexis Antezana C
21/05/14	Colesterol HDL	Dr. Ezequiel Flores
18/06/14	Estrógenos y Riesgo Cardiovascular: La Hipótesis Temporal	Dra. Eliana Cárdenas

## 2014 Eventos para Recordar

14 a 17 de junio	74th Scientific Sessions ADA 2014 Annual Meeting - San Francisco, CA, USA
21 a 24 de junio	The 16th International Congress of Endocrinology. 96th Annual Meeting & Expo (ICE/ENDO 2014). Chicago, IL USA www.endo-society.org/ice-endo2014
30 de agosto a 3 de septiembre	ESC Congress 2014. Barcelona, España.
10 a 12 de septiembre	VIII Curso Internacional de Actualización en Diabetes. V Curso ALAD de Diabetes. La Paz, Bolivia. Informes: e-mail samcordovaroca@gmail.com
15 a 19 de septiembre	50th EASD Annual Meeting, Vienna, Austria
23 a 26 de septiembre	Congreso Nacional de Medicina Interna. Hotel Radisson. Montevideo, Uruguay
28 a 30 de septiembre	Jornadas Científicas de Medicina Interna. Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires. Asociación Médica Argentina. Buenos Aires, Argentina.
8 a 11 de octubre	MEDINT2014. Sociedad Cruceña de Medicina Interna. Hotel Buganvillas. Santa Cruz, Bolivia.

24 a 28 de octubre	WCIM 2014. 32nd World Congress of Internal Medicine. Seul, Corea
4 a 7 de noviembre	1° Congreso Internacional Ibero-PanAmericano de Medicina Interna. XXII Congreso Nacional de Medicina III. Congreso Internacional de Medicina Hospitalaria XXXIX Jornadas de Residencias de Medicina Clínica. VI Jornada Internacional de Residentes de Medicina Interna. Universidad Católica, Puerto Madero. Buenos Aires, Argentina
12 a 15 de noviembre	IX Congreso Internacional de Factores de Riesgo de Aterosclerosis (FRATEROS 2014) y Curso Latinoamericano de Diabetes. Hotel Habana Riviera, La Habana, Cuba. Informes: e-mail jfbritto@infomed.sld.cu
15 a 19 de noviembre	AHA. 14 Scientific Sessions. Chicago, Illinois, USA
19 a 21 de noviembre	IV Congreso Cubano de Endocrinología Pediátrica "ENDOPED 2014", Hotel Tulipán, La Habana, Cuba
3 a 6 de diciembre	LIV Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología A.C. Mérida, Yucatán

## 2015

8 a 11 de mayo	IX Congreso SOLAMI. Punta Cana, República Dominicana,
24 a 27 de mayo	XVII Simposio Internacional sobre Aterosclerosis (ISA), Ámsterdam, Países Bajos.
9 a 11 de octubre	XIII Congreso Latinoamericano de Aterosclerosis SOLAT 15. Barranquilla, Colombia

## CONSEJO EDITORIAL INTERNACIONAL

Dra. M. Loreto Aguirre	Chile
Dr. Manlio Blanco	México
Dr. Manuel Carrageta	Portugal
Dr. José E. Fernández-Britto	Cuba
Dr. Francisco Fonseca	Brasil
Dra. Gloria Larrabure	Perú
Dra. Silvia Lissman	Uruguay
Dr. Emilio Ros	España
Dr. Iván Darío Sierra	Colombia
Dr. Jorge Solano	Paraguay
Dr. Pedro A. Tesone	Argentina
Dr. Jorge E. Torres	Uruguay
Dr. Hermes Xavier	Brasil
Dr. Rafael Violante	México
Dr. Adolfo Zavala	Argentina

## DIRECTIVA ASOBAT (2013 - 2015)

### PRESIDENTE

Dra. Wilma Salinas Valenzuela

### VICEPRESIDENTE

Dr. David Navia Monje

### SECRETARIA GENERAL

Dra. Karina Chavarría López

### TESORERA

Dra. Gloria Ayala Bluske

### VOCALÍAS:

**CIENTÍFICA:** Dra. Eliana Cárdenas Guzmán

**RELACIONES:** Dra. Elma Rossell S.

**PRENSA Y PROPAGANDA:** Dr. Félix Loza Chacón

**DIFUSIÓN:** Dr. Eligio Copari

### DELEGADO SOLAT:

Dr. Samuel Córdova-Roca

Para mayor información sobre SOLAT y revisar los números publicados de nuestro boletín ATEROMA, visite nuestros sitios web.

**Blog SOLAT** [solat.org](http://solat.org)

Responsable Dr. Hugo Celauro (Paraguay)

[www.solatcolombia.org](http://www.solatcolombia.org)

## DIRECTIVA Asociación Peruana de Estudio de la Obesidad y Aterosclerosis- APOA

<b>Presidente:</b>	Dr. Walter Arturo Maceda Núñez
<b>Vicepresidente:</b>	Dr. Rubén Kogan Furman
<b>Secretario General:</b>	Dr. Juan Manuel Falen Boggio
<b>Secretario de Filiales:</b>	Dra. Marlene Betzi Pantoja Torres
<b>Secretaria de Acción Científica:</b>	Dra. María Isabel Rojas Gabulli
<b>Secretaria de Finanzas:</b>	Dra. Cecilia Cassina Ramón
<b>Vocal de Ética y Calificación</b>	Dr. Ramiro Noé Carbajal Nicho
<b>Vocal de Publicaciones:</b>	Lic. Isabel Lucía Guzmán Ganoza
<b>Paspresidente:</b>	Dr. Luis Humberto Zapata Rincón

## DIRECTIVA Sociedad Paraguaya de Aterosclerosis - SPA

<b>Presidente:</b>	Dr. Jorge González Ruiz Díaz
<b>Vicepresidente:</b>	Dra. Aida Caballero Cantero
<b>Secretaria:</b>	Dra. Diana Yuruhan
<b>Tesorero:</b>	Dr. Edgar Aguilera
<b>Vocales:</b>	Dr. Aldo Benítez Dr. Lorenzo Elizaur Dra. Susana Marín Dr. Javier Gómez Dra. Reina Guimaraes
<b>Síndico:</b>	Dr. Hugo Celauro

## Junta Directiva SOLAT Capítulo Colombiano 2013-2015

<b>Presidente:</b> Dra. Clara Eugenia Pérez	<b>Director Ejecutivo:</b>
<b>Vicepresidente:</b> Dr. Carlos Calderón Ribero	Prof. Dr. Iván Darío Sierra Ariza
<b>Secretario:</b> Dr. John Feliciano Alfonso	<b>Delegado Internacional:</b>
<b>Tesorera:</b> Dra. María Lucía Iregui	Dr. Jaime Brugés Ruiz
<b>Vocales:</b> Dr. Duvert Gutierrez Dr. José Morón Dr. Jaime Ronderos Dr. Álvaro Márquez	



**ILTUXAM®**  
Olmesartán y amlodipina



El tratamiento que combina **EFICACIA y PROTECCIÓN**, para reducir el riesgo cardiovascular en 1 solo comprimido.<sup>1,2,3</sup>  
**EL ARA-II más eficaz, ahora potenciado\***

**Protección Combinación**  
para sus pacientes



en **1** solo comprimido